

1/9/1 Links

Derwent WPI

(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000132537

WPI Acc no: 1966-35637F/196800

C-alkyl-purine-and pyrimidine nucleosides antiviral

Patent Assignee: MERCK & CO INC (MERI)

Patent Family ( 8 patents, 8 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
NL 196808783	A	00000000				196800	B
US 3480613	A	00000000				196801	E
FR 1581628	A	00000000				197015	E
GB 1209654	A	00000000				197041	E
CH 498825	A	00000000				197104	E
JP 71004376	B	00000000				197105	E
CA 888713	A	00000000				197201	E
DE 1770700	A	19711209	DE 1770700	A	19680625	198529	E

Priority Applications (no., kind, date): US 1967650610 A 19670703

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
CH 498825	A	DE			
CA 888713	A	EN			

Alerting Abstract NL A

Cmpds. of general formulae (I), (II) and (III)

(alpha and beta isomers of I and II are included)

J and K = H, lower alkyl, halogen, SH, Salkyl, or NH<sub>2</sub> opt. subst. by lower alkyl, with the proviso that if J = NH<sub>2</sub>, and K = OH, the sugar residue may be bonded to postn. 7 of the purine.

L and M = OH, Oalkyl, or NH<sub>2</sub> opt. substd. by lower alkyl, and M may also be H, alkyl, halogen, or haloalkyl.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H or carboxyacyl.

X = Cl, Br, OH, Oalkyl, or carboxyacyl.

Y and Z = H or lower alkyl, with the proviso that if Y = lower alkyl, Z = H, and vice versa.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: ALKYL; PURINE; PYRIMIDINE; ANTIVIRAL

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
C07D-051/52			Secondary		"Version 7

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B03; B07-A02; B10-A07; B12-A06; B12-G01

# Chemical Indexing

## Chemical Fragment Codes (M0):

```
*01* M900 D931 D932 F113 F542 G100 H121 H122 H123 H201 H211 H341 H342 H343
      H401 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523 H541 H542
      H543 H592 H594 H599 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H685 J221 J222 J231
      J232 J271 J272 J273 J451 J471 J521 J522 J592 L810 M232 M233 M240 M331
      M333 M412 M413 M414 M416 M423 M531 M532 M533 P210 P434 P610 V761

*02* M903 D000 D011 D012 D013 D014 D015 D016 D021 D022 D023 D024 D025 D026
      D030 D931 D932 F000 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019
      F113 F542 G000 G001 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019
      G100 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123 H201 H211 H341 H342 H343 H401
      H402 H403 H404 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523
      H541 H542 H543 H592 H594 H599 H601 H602 H603 H604 H607 H608 H609 H621
      H622 H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 H681 H682 H683 H684 H685 H686
      H689 J011 J012 J013 J014 J221 J222 J231 J232 J271 J272 J273 J451 J471
      J521 J522 J592 L560 L610 L640 L810 L811 L812 L813 L814 L815 L816 L817
      L818 L821 L831 L832 L833 L834 L910 L921 L922 L930 L941 L942 L943 L960
      L999 M111 M112 M113 M114 M115 M119 M121 M122 M123 M124 M125 M129 M132
      M135 M136 M139 M141 M142 M143 M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216
      M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250 M261 M262
      M263 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316
      M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M351
      M352 M353 M361 M362 M363 M371 M372 M373 M381 M382 M383 M391 M392 M393
      M412 M413 M414 M416 M423 M510 M511 M512 M513 M520 M521 M522 M523 M530
      M531 M532 M533 M540 M610 M710 M720 M730 M740 M750 M760 M781 M782 P210
      P211 P434 P610 P611 P612 P613 P614 P615 P616 P617 V761
```



⑪ 1.581.628

## BREVET D'INVENTION

- ②① N° du procès verbal de dépôt ..... 157.628 - Paris.  
②② Date de dépôt ..... 3 juillet 1968, à 13 h 17 mn.  
Date de l'arrêt de délivrance ..... 11 août 1969.  
④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au  
*Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.* 19 septembre 1969 (n° 38).  
⑤① Classification internationale ..... C 07 d//A 61 k.

⑤④ Nucléosides de C-alcoyl-purine et pyrimidine.

⑦② Invention :

⑦① Déposant : Société dite : MERCK & CO., INC., résidant aux États-Unis d'Amérique.

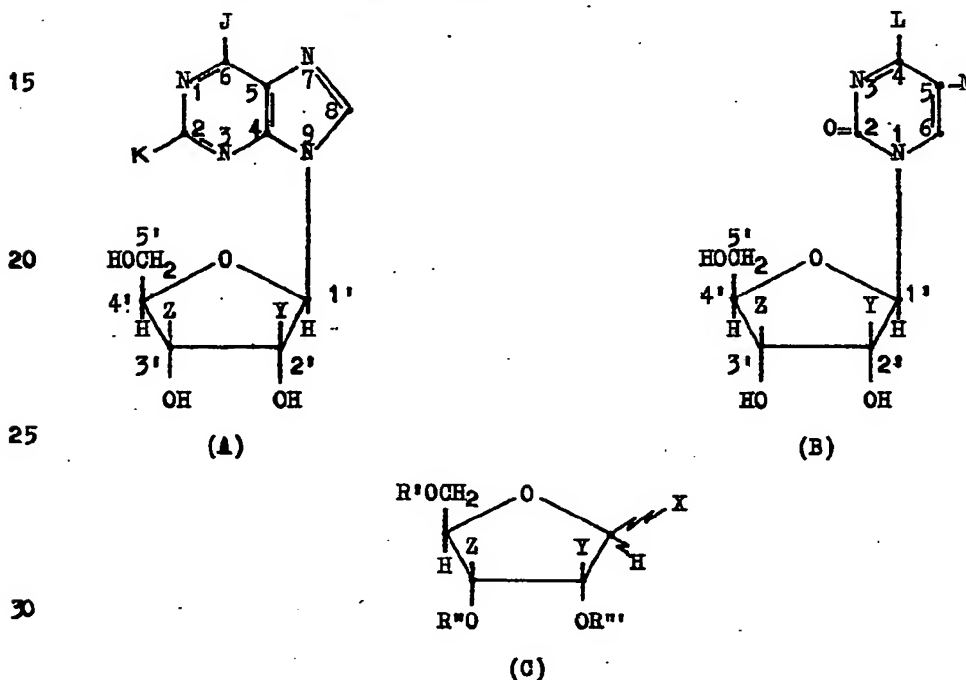
Mandataire : Regimbeau, Corre & Paillet.

③⑦ Priorité conventionnelle :

③② ③③ ③① . Brevet déposé aux États-Unis d'Amérique le 3 juillet 1967, n° 650.610  
au nom de Edward Walton.

La présente invention concerne de nouveaux nucléosides de sucre à chaîne ramifiée. Plus particulièrement, elle concerne des ribofuranose nucléosides de purine et pyrimidine qui ont un groupe alcoyle en position 2'-C ou 3'-C dans le cycle de la portion sucre. Ainsi, les nouveaux composés selon l'invention ont une ramification unique et non pas au point de fixation d'une chaîne latérale. L'invention concerne aussi les 2-C-alcoyl- et 3-C-alcoyl ribofuranoses intermédiaires nouveaux utilisés dans la préparation des nucléosides de sucre et leurs procédés de préparation.

Les nouveaux nucléosides de sucres à chaîne ramifiée sont les  $\alpha$ - et/ou  $\beta$ -anomères des nucléosides représentés par les formules (A) et (B) et les nouveaux intermédiaires par la formule (C) :



dans lesquelles :

- J et K, identiques ou différents, peuvent représenter de l'hydrogène ou des groupes alcoyle inférieur, halogéno, mercapto, alcoyl inférieur-mercapto, amino ou amino substitué par un alcoyle inférieur, sous réserve que, lorsque J est un groupe amino et K un groupe hydroxy, la portion ribofuranoyl peut être fixée en position 7 de la purine ;
- L et M, identiques ou différents, peuvent être des groupes alcoxy, hydroxy, amino ou amino substitué par un alcoyle, et, en outre, M peut aussi être de l'hydrogène, un radical alcoyle, un halogène ou un radical alcoyle substitué par un ou plusieurs

halogènes, notamment trifluorométhyle ;

R', R'' et R''' sont chacun de l'hydrogène ou un résidu acyle choisi parmi les groupes alcanoyles inférieurs, benzoyles et benzoyles substitués ;

- 5 X est du chlore, du brome ou un groupe hydroxy, alcoyle inférieur ou acyle, le radical acyle étant défini comme précédemment ; et  
Y et Z sont chacun un radical alcoyle inférieur ou de l'hydrogène, sous réserve que, lorsque Y est un radical alcoyle inférieur, Z est de l'hydrogène et, lorsque Y est de l'hydrogène, Z est  
10 un radical alcoyle inférieur.

Comme groupes alcanoyles typiques, on peut mentionner les groupes acétyles, propionyles et butyryles. Le groupe benzoyle peut être non substitué ou substitué par des radicaux alcoyles inférieurs (toluyle ou xyloyle) ; alcoyles inférieurs (méthoxybenzoyle ou éthoxybenzoyle) ; des halogènes (chlorobenzoyle ou bromobenzoyle) ; ou des  
15 groupes nitro (nitrobenzoyle).

Les composés selon l'invention sont utiles dans de nombreux domaines. Ils présentent notamment une activité antivirale. Ils sont capables d'inhiber la synthèse de l'acide ribonucléique (RNA), par  
20 exemple la synthèse de RNA insoluble, dans les cellules ascites et KB d'Ehrlich. Dans les essais in vitro, la croissance des cellules KB est nettement supprimée comme l'est l'incorporation dans l'hypoxanthine dans le RNA insoluble. Les composés sont donc utiles comme antimétabolites, comme inhibiteurs de croissance des cellules et pour l'étude  
25 de systèmes de métabolisme. Ils ont aussi des caractéristiques favorables de cytotoxicité à prendre en considération avec leur abaissement de la croissance des cellules. De plus, ils montrent une résistance marquée à l'action de l'adénosine déaminase, ce qui signifie que de tels composés sont présumés rester plus longtemps dans le corps animal,  
30 de sorte que leur activité peut être biologiquement utile. Toutefois, il doit être bien entendu que l'invention ne s'étend pas aux composés décrits lorsque ceux-ci sont utilisés en thérapeutique.

Les nucléosides peuvent aussi être transformés en nucléotides par traitement avec des dérivés de l'acide phosphorique selon des méthodes  
35 connues. A ce titre, ils sont utiles dans la formulation de milieux pour la culture sélective de cellules de tissu animal. Ces nucléotides peuvent aussi être utiles pour l'étude du métabolisme de l'acide nucléique.

Les nouveaux composés intermédiaires (C) sont utiles pour  
40 préparer les nucléosides de sucre à chaîne ramifiée (A) et (B) qui ont les propriétés biologiques indiquées ci-dessus.

Les nouveaux composés intermédiaires contenant un sucre à chaîne ramifiée sont les  $\alpha$  et  $\beta$ -anomères des composés représentés par

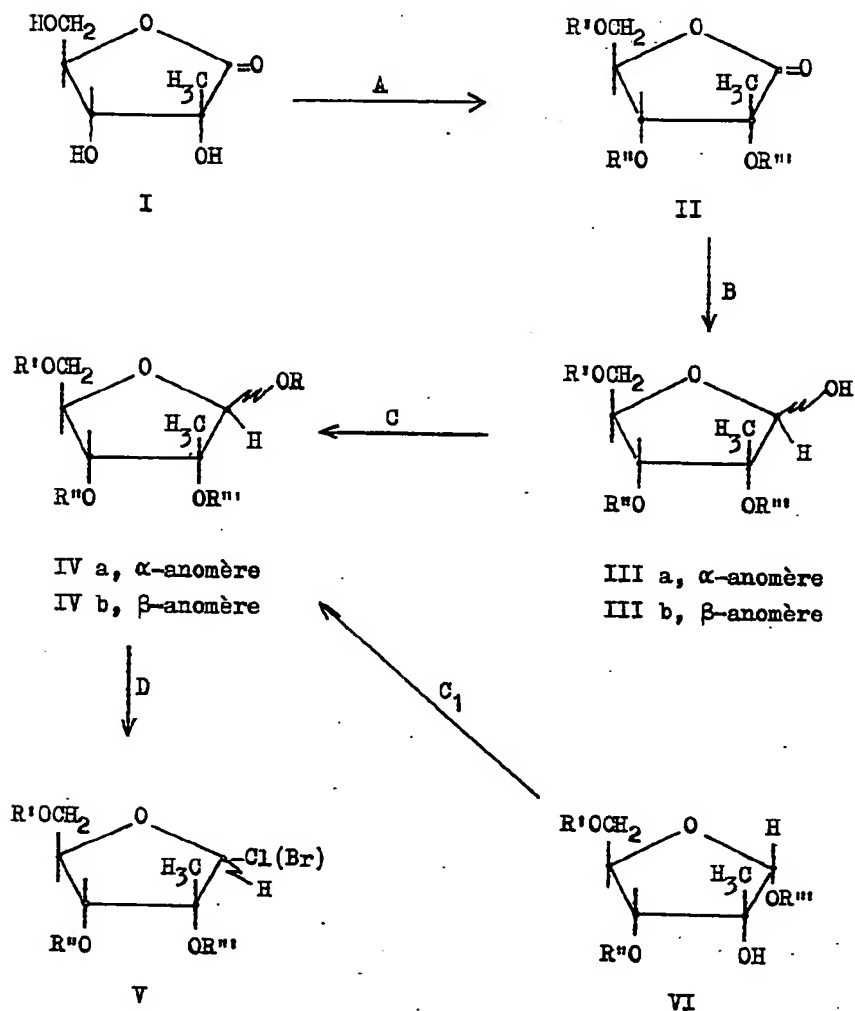
la formule (C) précédente.

- Des composés typiques sont le chlorure de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-propionyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-butyryl-2-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-toluyyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-xyloyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-méthoxybenzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-chlorobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-p.nitrobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-n-propyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-n-butyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle, le bromure de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le bromure de 2,3,5-tri-O-p.nitrobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle, le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-D-ribofuranosyle, le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle, et le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle.

- Le schéma I illustre la préparation des halogénures de 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle intermédiaires à partir de la 2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone qui est un produit connu (E. Peligot, Compt. rend. 89, 918, 1879).

## Schéma I

## Préparation des halogénures de 2-méthylribofuranosyle intermédiaires



Dans ce schéma :

R', R'' et R''' sont des groupes acyle choisis parmi les groupes alcanoyles inférieurs, benzoyle et benzoyle substitués; et

R est un radical alcanyle inférieur, ou un groupe acyle tel que défini précédemment.

5 Dans l'opération A de ce procédé, la 2-C-méthyl-D-ribofuranose-γ-lactone est transformée en son dérivé 2,3,5-tri-O-acylé (II). Ce dernier composé est alors réduit avec un dialcyl borane dans l'opération B pour produire comme produit principal un mélange anomère de 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribofuranose (III), en même temps qu'un mélange

10 anomère de 3,5-di-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribofuranose.

Si l'on essaie de séparer les  $\alpha$  et  $\beta$ -anomères de III par chromatographie sur alumine lavée à l'acide ou sur gel de silice, il se produit une transposition qui donne le 1,3,5-tri-O-acyl-2-O-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose (VI). Dans l'opération C, l'acylation du mélange d'anomères du 2,3,5-tri-O-acyl- (ou 3,5-di-O-acyl)-2-O-méthyl-D-ribofuranose (III), le 3,5-di-O-acyl-2-O-méthyl-D-ribofuranose, ou du produit transposé, 1,3,5-tri-O-acyl-2-O-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose (VI) conduit à un 1,2,3,5-tétra-O-acyl-2-O-méthyl- $\alpha(\beta)$ -D-ribofuranose (IV).

Dans l'opération D, le ribofuranose (IV) est transformé en halogénure de ribofuranosyle (V) par une réaction d'halogénéation dans un solvant approprié. Bien que les anomères de (IV) puissent être séparés, le même sucre halogéné (V) est obtenu généralement à partir de l'anomère  $\alpha$  ou  $\beta$  de (IV) ou d'un mélange des deux anomères.

Dans les opérations A et C, les agents acylants qu'on emploie de préférence sont les halogénures et les anhydrides d'acides contenant le radical acyle approprié. Ainsi, on peut employer les halogénures d'alcanoyle, de benzoyle et de benzoyle substitué ou l'anhydride d'acide approprié. Des exemples sont le chlorure d'acétyle, le bromure d'acétyle, le chlorure de propionyle, l'anhydride acétique, l'anhydride propionique, l'anhydride butyrique, le bromure de benzoyle, le chlorure de benzoyle, le chlorure de toluoyle, le bromure de p-méthoxybenzoyle, le bromure de p-nitrobenzoyle et le chlorure de p-nitrobenzoyle. Les procédés préférés sont la benzoxylation au chlorure de benzoyle, ou l'acétylation à l'anhydride acétique. On effectue de préférence l'acylation en présence d'un solvant et, quand la réaction comporte la mise en liberté d'un acide halogéné, on emploie en général un solvant basique, par exemple des solvants tels que la pyridine, la N,N-diéthylaniline et la triéthylamine. Toutefois, d'autres véhicules tels que l'eau et le benzène peuvent être utilisés conjointement avec des bases organiques ou minérales et donnent de bons résultats. La température n'est pas critique pour l'acylation des groupes hydroxyle en 3 (secondaire) ou 2 (primaire); toutefois, il faut une température élevée pour l'acylation de l'hydroxyle tertiaire en 2. On peut opérer entre 15°C et 100°C.

Quand la réaction est terminée, les produits sont extraits de préférence par un solvant sélectif comme un éther, un ester ou un solvant aliphatique chloré: chloroforme, chlorure d'éthylène et analogues. L'extrait peut alors être concentré pour donner le produit final acylé. Les alcanoyl, benzoyl et benzoyl substitué-ribofuranoses préparés dans ces opérations sont des composés nouveaux.

Dans l'opération B, le groupe carbonyle en position 1 est réduit en groupe hydroxyle, de préférence avec un dialcoyl borane, par exemple le bis(3-méthyl-2-butyl)-borane ou le di(isoamyl sec.)-borane.



Il est avantageux de dissoudre la lactone dans un solvant anhydre à 0°C environ et d'ajouter peu à peu l'agent réducteur en plusieurs heures à 0°C-25°C. D'autres agents réducteurs qui peuvent être utilisés sont le borohydrure de sodium ou l'amalgame de sodium. On peut employer aussi la réduction électrolytique.

La réduction de la 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribo- - lactone (II) avec le bis(3-méthyl-2-butyl)-borane donne le 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose (III) comme produit principal. On obtient aussi du 3,5-di-O-acyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose. La séparation des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  du 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranose sur alumine lavée à l'acide produit une transposition presque complète en 1,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose (VI). La même transposition se produit, mais dans une moindre mesure, au cours de la chromatographie des produits de réduction sur gel de silice. Le produit transposé peut être utilisé pour mettre d'autres groupes acyle en position 2.

Dans l'opération D du procédé, le 1,2,3,5-tétra-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribofuranose obtenu dans l'opération C est traité dans des conditions anhydres pour introduire un atome d'halogène sur le carbone 1 du composé, en utilisant un agent qui donne un anion halogène en présence d'un acide fort. De tels agents sont l'acide bromhydrique, l'acide chlorhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle et les halogénures métalliques, l'acide chlorhydrique et l'acide bromhydrique étant préférés. Dans le cas des halogénacides, ceux-ci agissent à la fois comme source d'anion halogène et comme acide fort. La température n'est pas critique et on obtient de bons résultats en opérant entre 0°C et 25°C. Avec le  $\beta$ -anomère, la réaction est aisée et est complète au bout d'une période allant de 20 minutes à deux heures. La réaction est plus difficile avec l' $\alpha$ -anomère et peut demander plusieurs jours. Quand la réaction est complète, on concentre les produits et on enlève l'excès de solvant sous pression réduite. Il est préférable d'utiliser des solvants inertes, mais l'emploi de solvants n'est pas critique. Des solvants qui conviennent sont les éthers, les esters, les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, le xylène, les hydrocarbures chlorés et tout spécialement les acides aliphatiques inférieurs comme l'acide acétique.

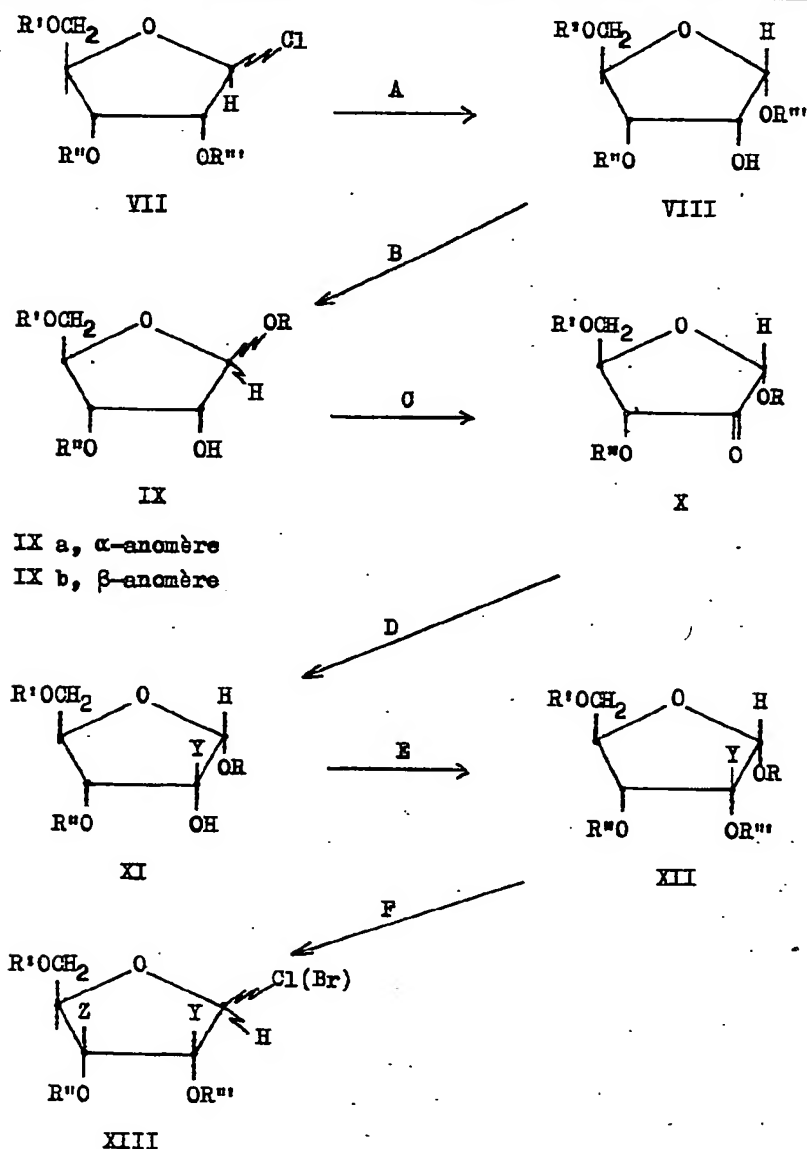
Dans un mode de préparation préférentiel, le ribofuranose est traité par l'acide chlorhydrique (ou bromhydrique) en solution dans de l'éther ou de l'acide acétique contenant une petite quantité de chlorure (ou bromure) d'acétyle. La réaction de l' $\alpha$ -anomère avec l'halogén-acide évolue lentement et peut n'être pas complète, alors que la réaction du  $\beta$ -anomère avec l'halogénacide se déroule rapidement. Dans le cas de l' $\alpha$ -anomère, il est préférable de préparer l'halogénure en deux

temps, d'abord avec une solution de l'halogénacide dans l'acide acétique, puis, après élimination du réactif, avec l'halogénacide dans l'éther.

Le schéma II illustre la préparation des halogénures de 2,3,5-tri-O-acyl-2-alcyl inférieur-D-ribofuranosyl intermédiaires à partir d'un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-D-ribofuranosyle.

Schéma II

Préparation d'halogénures de 2-O-alcyl-D-ribofuranosyle intermédiaires



Dans ce schéma :

R<sup>i</sup>, R<sup>ii</sup> et R<sup>iii</sup> sont des groupes acyle choisis parmi les groupes alcanoy-le inférieurs, benzoyle et benzoyle substitués et R et Y sont chacun un radical alcoyle inférieur.

5 Dans l'opération A de ce procédé, un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-D-ribofuranosyle (VII), dans lequel le groupe acyle est un alcanoyle inférieur, un benzoyle ou un benzoyle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyle inférieurs, alcoxy inférieurs ou des groupes halo ou nitro, est transformé en 1,3,5-tri-O-acyl- $\alpha$ -D-ribofuranose (VIII) 10 par addition d'une solution aqueuse d'acétone à l'halogénose, et repos du mélange pendant une heure à une température d'environ 5° à 50°C. La vitesse de réaction croît avec la température. On utilise de préférence une solution d'environ 4 à 6 parties (en volume) d'eau dans 15 l'acétone, bien que la concentration ne soit pas critique. Une plus grande quantité d'eau tendra à hydrolyser aussi le groupe halogène en position 1, ce qui donne un mélange défavorable de produits. Le produit est facilement isolé par des procédés connus de l'homme de métier.

Dans l'opération B, le 1,3,5-tri-O-acyl- $\alpha$ -D-ribofuranose (VIII) est traité par HCl et un alcanol inférieur pour donner l'alcoyl 20 3,5-di-O-acyl- $\alpha$ -(et  $\beta$ )-D-ribofuranoside (IX). La réaction se produit à une température de 5° à 50°C, de préférence à 25°C. D'autres acides minéraux comme HBr ou l'acide sulfurique peuvent aussi être employés. Bien que le méthanol soit préféré, d'autres alcanols inférieurs peuvent être utilisés. Les  $\alpha$  et  $\beta$ -anomères sont séparés par chromatogra- 25 phie sur gel de silice.

L'alcoyl 3,5-di-O-acyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside (IX) est alors oxydé en alcoyl- 3,5-di-O-acyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-2-uloside (X) dans l'opération C. Des agents oxydants convenables sont le tétra- 30 oxyde de ruthénium, le trioxyde de chrome dans la pyridine ou le diméthylsulfoxyde dans l'acide ou l'anhydride acétique. Si on utilise le tétra-oxyde de ruthénium, la réaction se produit à la température ordinaire, bien qu'on puisse utiliser des températures comprises entre 5° et 50°C.

Dans l'opération D, l'alcoyl 3,5-di-O-acyl- $\alpha$ -D-érythro- 35 pentofuran-2-uloside (X) est mis à réagir avec un réactif de Grignard en proportions essentiellement stoechiométriques à une température allant de 5° à 80°C environ, pendant une durée pouvant aller de quelques minutes à plusieurs heures, ce qui donne naissance à un 3,5-di-O-acyl-2-C-alcoyl inférieur- $\alpha$ -D-ribofuranoside (XI). Des exemples de réactifs 40 de Grignard pouvant être utilisés dans cette réaction sont le bromure de méthyl magnésium, le chlorure d'éthyl magnésium, l'iodure de propyl magnésium et analogues.

L'alcoyl 3,5-di-O-acyl-2-C-alcoyl inférieur- $\alpha$ -D-ribofuranoside

(XI) est transformé par acylation en alcoyl 2,3,5-tri-O-acyl-C-alcoyl inférieur- $\alpha$ -D-ribofuranoside (XII) dans l'opération E à une température élevée. Des températures de l'ordre de 40° à 100°C environ conviennent bien, quand on utilise comme agent acylant un halogénure d'acide ou un

5 anhydride d'acide en présence d'une base organique comme la pyridine, la diméthylaniline, la N-méthylmorpholine ou analogue, ou d'une base minérale comme l'acétate de sodium dans un solvant comme le benzène, le dioxane ou le tétrahydrofurane.

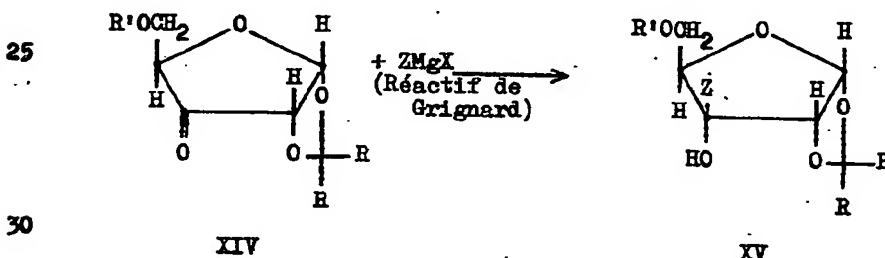
10 Le méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-alcoyl inférieur- $\alpha$ -D-ribose (XII) est transformé en halo sucre (XII) dans l'opération F par une réaction de remplacement d'halogène en utilisant l'halogène-acide désiré dans de l'acide acétique. Cette réaction de remplacement se produit à une température de 5° à 30°C environ et dure de 5 à 24 heures environ.

15 Le schéma III illustre la préparation des halogénures de 2,3,5-tri-O-acyl-3-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyle intermédiaires à partir d'un 1,2-O-isopropylidène-5-O-acyl- $\alpha$ -D-érythro-pentafuran-3-ulose.

#### Schéma III

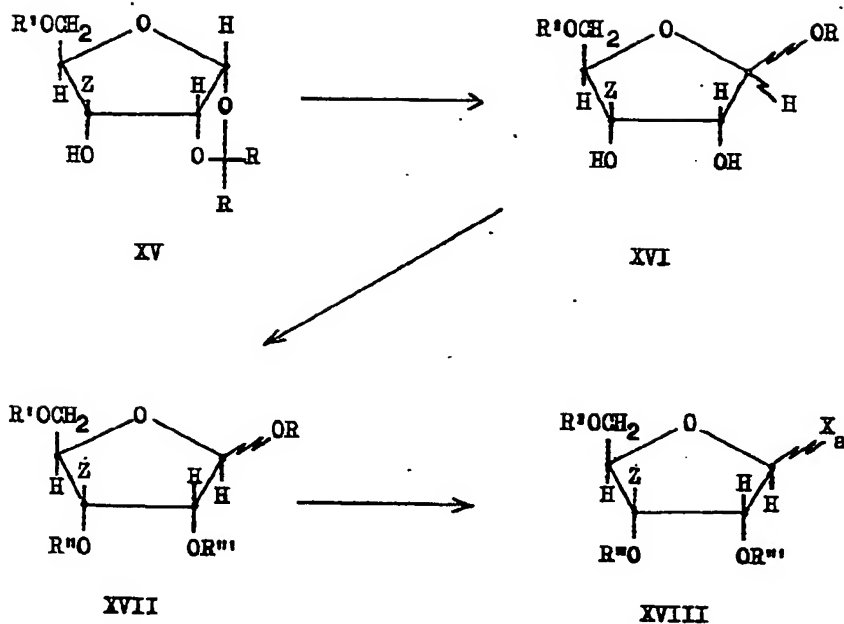
#### 20 Préparation d'halogénures de 3-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyle intermédiaires

##### Opération A

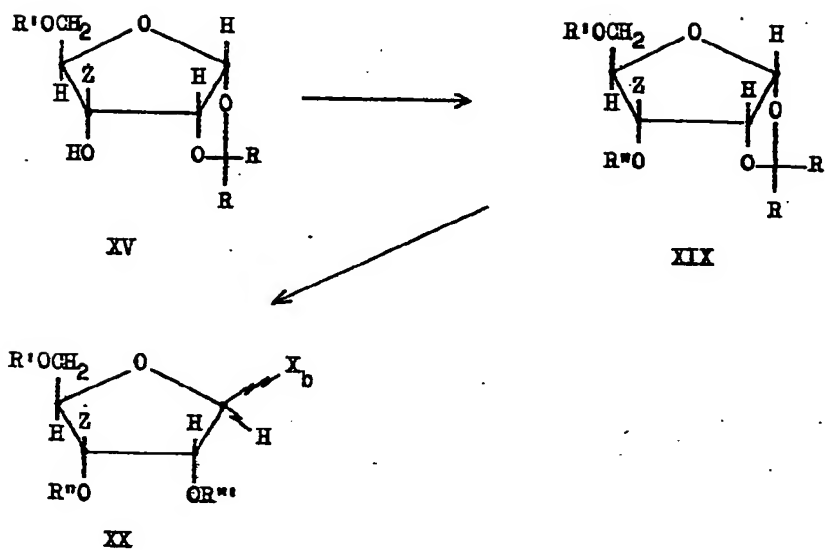


Les composés intermédiaires XV, qui sont des produits nouveaux sont alors traités dans l'opération B par l'une des méthodes B<sub>a</sub> ou B<sub>b</sub>.

#### 35 Opération B Méthode B<sub>a</sub>



Méthode B<sub>b</sub>



Dans ce qui précède :

$R$  et  $Z$  sont des radicaux alcoyle inférieurs ;  
 $R'$ ,  $R''$  et  $R'''$  sont chacun de l'hydrogène ou un résidu acyle choisi parmi  
 les groupes alcanoyles inférieurs, benzoyles et benzoyles substi-

tués, et

$X_a$  est un halogène ou un groupe hydroxy et  
 $X_b$  est un radical acyle défini comme précédemment.

On prépare les composés intermédiaires du schéma III en  
5 faisant d'abord réagir un 5-O-acyl-1,2-O-isopropylidène-D-érythro-  
pentofuran-3-ulose (XIV) avec un réactif de Grignard, pour obtenir un  
5-O-acyl-1,2-isopropylidène-3-alcoyl inférieur-D-ribofuranose (XV). Ce  
dernier composé est alors traité selon l'une ou l'autre des deux  
méthodes pour obtenir les composés nouveaux de l'invention. Dans la  
10 première méthode, le 5-O-acyl-1,2-O-isopropylidène-3-alcoyl inférieur-  
D-ribofuranose (XV) est soumis à une alcoolyse acide pour produire un  
alcoyl 5-O-acyl-3-alcoyl inférieur-D-ribofuranoside qui est acylé et  
donne l'alcoyl 2,3,5-tri-O-acyl-3-alcoyl inférieur-D-ribofuranoside  
(XVI). Ce ribofuranoside peut être alors transformé en le sucre libre  
15 en employant une solvolysse basique suivie d'une hydrolyse par un acide  
fort en milieu aqueux, ou bien il peut être transformé en l'halogénose  
par une réaction de remplacement d'halogène dans un solvant approprié.  
Dans la seconde méthode, le 5-O-acyl-1,2-O-isopropylidène-3-alcoyl  
inférieur-D-ribofuranose (XVI) est acylé dans des conditions basiques  
20 pour former le 3,5-di-O-acyl-1,2-O-isopropylidène-3-alcoyl inférieur-  
D-ribofuranose (XIX), qui est alors hydrolysé dans un acide fort, puis  
acylé dans un solvant approprié pour donner les composés (XX) de l'in-  
vention dans lesquels X, R', R'' et R''' sont des groupes acyle.

Plus particulièrement, on obtient les halogénures de 3-C-  
25 alcoyl inférieur-ribofuranosyle selon l'invention en faisant réagir un  
5-O-acyl-1,2-O-isopropylidène-D-érythro-pentafuran-3-ulose avec un  
réactif de Grignard en proportions essentiellement stoechiométriques à  
une température allant de 5°C à 80°C environ pendant un temps pouvant  
aller de quelques minutes à 5 heures; on forme ainsi un 5-O-acyl-1,2-  
30 O-isopropylidène-3-C-alcoyl inférieur-D-ribofuranose. Les réactifs de  
Grignard utilisés dans cette réaction sont des halogénures d'alcoyl  
magnésium inférieurs. Des exemples de ces réactifs sont le bromure de  
méthyl magnésium, le bromure d'éthyl magnésium, le chlorure de méthyl-  
magnésium, le chlorure d'éthyl magnésium, l'iode de méthyl magnésium,  
35 l'iode d'éthyl magnésium et le bromure de propyl magnésium.

Selon un mode de réalisation de l'invention, on utilise la  
méthode B<sub>a</sub> et on obtient les composés (XVIII), dans lesquels X est un  
groupe hydroxy ou un halogène. Dans cette méthode, le 5-O-acyl-1,2-O-  
isopropylidène-3-O-alcoyl inférieur-D-ribofuranose est soumis à une  
40 alcoolyse par réaction avec un acide fort comme l'acide chlorhydrique,  
l'acide bromhydrique ou l'acide sulfurique et un alcool inférieur dans  
un intervalle de température allant de 5°C à 60°C environ pendant une  
durée de quelques minutes à 5 heures environ, et on obtient un alcoyl

- 5-0-acyl-3-C-alcyl inférieur-D-ribofuranoside. Ce dernier composé est acylé dans des conditions basiques avec des agents acylants comme un halogénure ou un anhydride d'acide. Des exemples de ces agents acylants sont le chlorure de benzoyle, le bromure de benzoyle, le chlorure de p.-nitrobenzoyle, l'anhydride acétique et l'anhydride propionique. Cette acétylation est effectuée entre 20°C et 100°C environ, pendant un temps de 2 à 72 heures et on obtient l'alcyl 2,3,5-tri-0-acyl-3-C-alcyl inférieur-D-ribofuranoside. Le ribofuranoside peut alors être transformé en le sucre libre par une solvolysé basique, c'est-à-dire par traitement avec un alcanol inférieur à une température comprise entre 15°C et 60°C environ, puis par hydrolyse avec un acide fort comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide sulfurique en milieu aqueux. Cette opération d'hydrolyse acide est conduite à une température de 5°C à 50°C environ pendant 2 à 24 heures. En variante, le ribofuranoside peut être transformé en l'halo sucre par une réaction de remplacement d'halogène en utilisant l'halogénacide désiré dans un solvant approprié tel que l'acide acétique, le chlorure de méthylène, le tétrachloréthane, ou l'acide propionique. Cette réaction de remplacement est conduite à une température de 5°C à 30°C environ.
- Selon un autre aspect de l'invention, on utilise la méthode B<sub>2</sub> et on obtient des composés (XX) dans lesquels il y a un groupe acyle en position 1. Dans cette méthode, le 5-0-acyl-1,2-0-isopropylidène-3-alcyl inférieur-D-ribofuranose est acylé entre 20°C et 100°C environ pendant 12 à 72 heures dans des conditions basiques, ce qui donne un 3,5-di-0-acyl-1,2-0-isopropylidène-3-alcyl inférieur-D-ribofuranose. L'agent acylant peut être un halogénure ou un anhydride d'acide comme le chlorure de benzoyle, le bromure de benzoyle, le chlorure de p.-nitrobenzoyle, l'anhydride acétique ou l'anhydride propionique. La condition basique est assurée par une base comme la pyridine, la diméthylaniline, la N-méthylmorpholine ou l'acétate de sodium dans un solvant inerte comme le benzène, le dioxane ou le tétrahydrofurane. Le 3,5-di-0-acyl-1,2-0-isopropylidène-3-alcyl inférieur-D-ribofuranose est alors hydrolysé dans un acide fort comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide sulfurique puis acylé avec un anhydride comme l'anhydride acétique, propionique ou butyrique, pour donner les composés (XX) selon l'invention. Cette réaction d'hydrolyse-acylation est effectuée entre 5°C et 50°C environ pendant environ 2 à 20 heures. Toutes les réactions sont faites dans des proportions essentiellement stoechiométriques. L'alcyl 2,3,5-tri-0-acyl-2(ou 3)-alcyl inférieur-D-ribofuranoside est transformé en le 2(ou 3)-C-alcyl inférieur-D-ribofuranose correspondant par traitement avec de l'hydroxyde de baryum dans un alcanol inférieur, de préférence du méthanol, pour éliminer le groupement acyle, puis par hydrolysé acide pour couper l'alcyle

glycosidique.

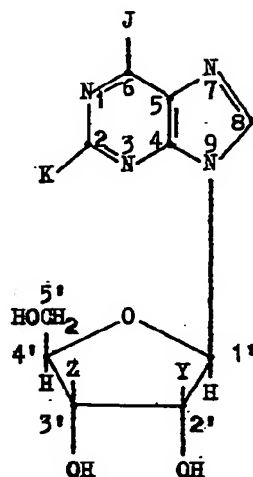
Les nouveaux nucléosides de purine contenant une chaîne ramifiée dans la portion sucre sont les isomères  $\alpha$  et  $\beta$  des nucléosides représentés par la formule (A) :

5

10

15

20



dans laquelle :

J et K, identiques ou différents, peuvent être de l'hydrogène, des radicaux alcoyle inférieurs, des halogènes, des groupes mercapto, alcoylmercapto inférieur, amino ou alcoyl(inférieur)amino, sous réserve que, lorsque H est un groupe amino et K est un hydroxy, la portion ribofuranoyl peut aussi être rattachée à la purine en position 7; et

25

Y et Z sont chacun un radical alcoyle inférieur ou de l'hydrogène, sous réserve que, quand Y est un radical alcoyle inférieur, Z est de l'hydrogène et quand Y est de l'hydrogène, Z représente un radical alcoyle inférieur.

30

Les composés sont généralement appelés 2-K-6-J-9-(2' ou 3'-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl)purines, bien qu'il faille considérer comme compris dans l'invention l'isomère 7 de composés ayant la structure (A) lorsque J est un groupe hydroxy et que K est un groupe amino.

35

Des exemples des nouveaux nucléosides de purine selon l'invention sont les suivants, qui sont donnés à titre non limitatif :

9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)purine

9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthylpurine

40

9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylpurine

9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diméthylpurine

9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-éthylpurine

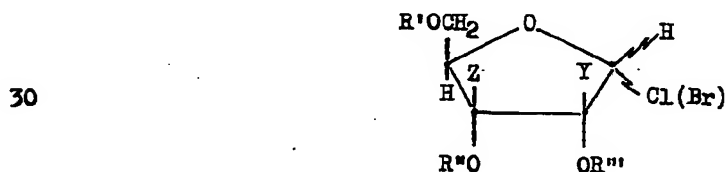
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylpurine



- 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diéthylpurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-aminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-aminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine  
5 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthylaminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylaminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diméthylaminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylaminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-hydroxypurine  
10 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-hydroxypurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-aminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthylamino-6-méthylpurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-hydroxypurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-hydroxy-6-méthylpurine  
15 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-amino-6-hydroxypurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-hydroxy-6-aminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthylamino-6-hydroxypurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-diméthylaminopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-diméthylaminopurine  
20 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-mercaptopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylmercaptopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-dimercaptopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-mercaptopurine  
25 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-dichloropurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-chloropurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-bromopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-bromopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine  
30 9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-dibromopurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-amino-2-fluoropurine  
9-(2-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-amino-2-chloropurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthylpurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-aminopurine  
35 9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylaminopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diméthylaminopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylaminopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2-amino-6-hydroxypurine  
40 9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-mercaptopurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine  
9-(2-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-amino-2-fluoropurine

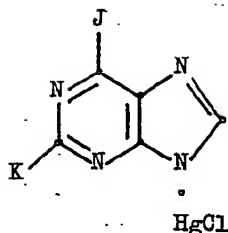
- 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylpurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-aminopurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylaminopurine  
 5 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diméthylaminopurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylaminopurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-amino-6-hydroxypurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-mercaptopurine  
 10 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine  
 9-(3-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-amino-2-fluoropurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylpurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-aminopurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine  
 15 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylaminopurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diméthylaminopurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylaminopurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2-amino-6-hydroxypurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurine  
 20 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-2-méthyl-6-mercaptopurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine  
 9-(3-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-6-amino-2-fluoropurine.

D'une façon générale, on prépare les nucléosides de purine substitués en 2-, 6- ou 2,6- contenant une chaîne ramifiée en position 2' ou 3' de la portion sucre, en faisant réagir un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-D-ribofuranosyle de formule



dans laquelle :

- 35 R', R'' et R''', identiques ou différents, sont des groupes acyle choisis parmi les groupes alcanoyle inférieurs, benzoyle et benzoyle substitués, et  
 Y et Z sont de l'hydrogène ou des radicaux alcoyle inférieurs, mais Y est un radical alcoyle inférieur quand Z est de l'hydrogène et Z est un radical alcoyle inférieur quand Y est de l'hydrogène,  
 40 avec une chloromercure purine substituée en 2,6 de formule



dans laquelle

J et K, identiques ou différents, sont de l'hydrogène, ou des groupes alcoyle inférieurs, des halogènes, des groupes acylamino inférieurs ou acylamino substitués par des radicaux alcoyle inférieurs.

La réaction se fait en proportions essentiellement stoechiométriques, à une température d'environ 25°C à environ 150°C, et de préférence entre 100°C et 140°C. Dans cette opération, on effectue la réaction dans un solvant approprié. Le choix du solvant n'a pas d'importance pourvu qu'il soit inerte et qu'il ait un point d'ébullition compris entre 25°C et 150°C environ. Des exemples de tels solvants sont le benzène, le dibutyléther, le cyclohexane, le toluène, le xylène et analogues; on emploie de préférence le toluène et le xylène. La réaction est normalement complète entre 15 minutes et 5 heures environ selon la température de réaction. Après avoir obtenu le produit de réaction intermédiaire, les produits sont traités comme indiqué plus loin pour obtenir les substituants désirés en 2 et 6 dans la portion purine du nucléoside.

Dans le cas de la solvolysé, par exemple, pour transformer un groupe 6-benzamido en un groupe 6-amino, la réaction est effectuée en présence d'un catalyseur basique dans un solvant approprié à une température allant de 5°C environ à 150°C environ, de préférence de 65°C à 90°C environ pendant un temps pouvant aller de 15 minutes environ à 5 heures environ. La durée de la réaction dépend de la température, du catalyseur et du solvant utilisés. Des exemples de catalyseurs basiques sont les bases alcalines et alcalino-terreuses et leurs alcoxydes correspondants, des solutions d'ammoniaque, des amines et des amines substituées. Des exemples de solvants sont les alcools inférieurs, le solvant préféré étant le méthanol. Dans ce traitement, les groupements bloquant les groupes acyle seront aussi éliminés.

Dans le cas d'aminolysé, par exemple pour transformer un substituant 6-halo en un substituant 6-amino, la réaction est effectuée en présence d'ammoniac ou d'une monoalcoyl- ou d'une dialcoylamine entre 25°C environ et 150°C environ, et de préférence entre 85°C environ et 110°C environ pendant 15 minutes environ à 5 heures environ. Des exemples d'amines sont la méthylamine, la diméthylamine, l'éthylamine,

la diéthylamine, la propylamine et la dipropylamine. Les réactions avec l'ammoniac ou avec une amine à bas point d'ébullition comme la méthylamine sont effectuées en récipient scellé pour empêcher toute perte du réactif volatil aux températures indiquées. Dans ce traitement, les groupements bloquant les acyle seront aussi éliminés.

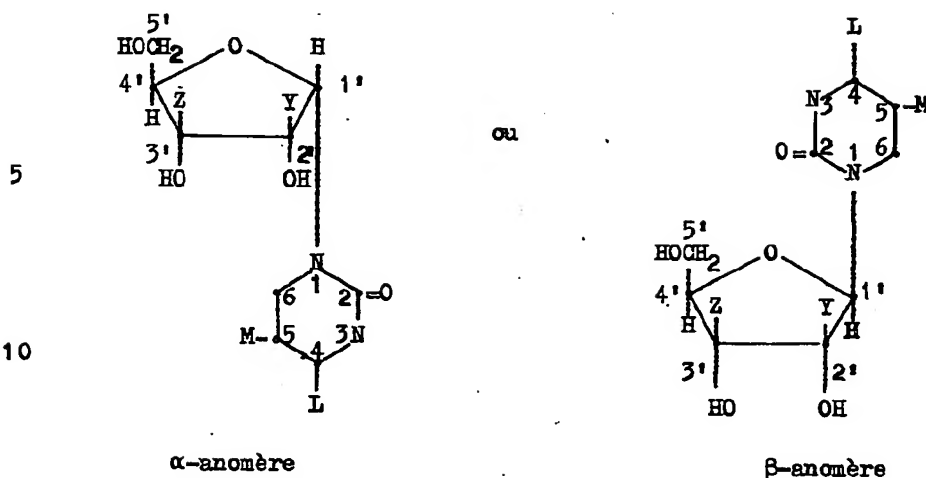
Dans le cas de mercaptolyse, par exemple d'un substituant 6-halo, la réaction est effectuée en présence de thio-urée ou d'un sel métallique d'un alcoylmercaptan à une température allant de 25°C environ à 150°C environ, de préférence de 65°C environ à 90°C environ pendant 15 minutes environ à 5 heures environ. Des exemples de sels alcalins ou alcalino-terreux d'alcoyl mercaptans sont les sels de sodium du méthylmercaptan, de l'éthylmercaptan et de l'isopropylmercaptan, le sel de potassium du méthylmercaptan et le sel de calcium du méthylmercaptan.

Lorsque le réactif de mercaptolyse est la thio-urée, les groupes qui bloquent les acyle ne sont pas éliminés dans les portions R', R'' et R''' et le composé intermédiaire résultant doit être soumis à une solvolysé basique pour donner les composés mercapto de l'invention.

Le composé dans lequel K et L sont de l'hydrogène est obtenu à partir de la 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-[ou 3]-alcoyl inférieur-alcoyl-D-ribofuranosyl)-6-halopurine en présence d'un catalyseur au palladium à une température pouvant aller de la température ordinaire à 80°C environ. La température n'est pas critique, bien qu'on opère de préférence à température légèrement élevée. L'hydrogénation est effectuée en présence d'un solvant inerte comme le méthanol, l'éthanol, le dioxane et analogue. Un tel traitement enlève un atome de chlore ou de brome en position 6. Les groupes acyle R', R'' et R''' présents dans les positions 2, 3 et 5 sont alors éliminés, par exemple par traitement avec une solution d'alcoxyde alcalin, comme décrit précédemment.

Les 2' (ou 3')-alcoyl inférieur-ribofuranosyl nucléosides ayant les substituants 2-fluoro-6-amino dans le noyau de la purine sont préparés par diazotation à partir de la 9-(2-[ou 3]-O-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine.

Les nouveaux nucléosides de 2(1H)-pyrimidinone contenant une chaîne ramifiée dans la portion sucre sont représentés par les formules de structure suivantes (B) :



15 dans lesquelles :

L et M, identiques ou différents, sont des groupes alcoxy inférieurs, hydroxy, amino éventuellement substitués par des radicaux alcoyl inférieurs, et de plus M peut être aussi de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène ou un groupe alcoyle inférieur halogéné, notamment trifluorométhyle; et

20 Y et Z sont chacun de l'hydrogène ou un radical alcoyl inférieur, Z étant un alcoyle inférieur lorsque Y est de l'hydrogène et Z étant de l'hydrogène lorsque Y est un radical alcoyle inférieur.

Des exemples des groupes L et M, qui peuvent être identiques

25 ou différents dans les composés selon l'invention, sont des radicaux alcoxy inférieurs comme méthoxy, éthoxy ou propoxy; hydroxy; amino ou amino substitué comme méthylamino, diméthylamino, éthylamino, diéthylamino, propylamino ou dipropylamino. De plus M peut aussi être de l'hydrogène; un radical alcoyle inférieur comme méthyle, éthyle ou propyle; un halogène comme le chlore, le brome, l'iode ou le fluor ou

30 un groupe alcoyle halogéné, notamment trifluorométhyle.

On citera, à titre non limitatif, comme représentants des composés obtenus par le procédé selon l'invention, les formes α et β des produits suivants :

- 35 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-propoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-chloro-2(1H)-pyrimidinone ;
- 40 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
 1-(2/ou 3'-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone ;

- 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-bromo-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-iodo-2(1H)-pyrimidinone ;  
5 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-fluoro-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-diméthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
10 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-diéthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4,5-diméthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-chloro-2(1H)-pyrimidinone ;  
15 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-fluoro-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-méthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
20 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-éthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-méthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-éthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
25 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-méthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-5-méthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
30 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-éthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-5-éthyl-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-bromo-2(1H)-pyrimidinone ;  
35 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-fluoro-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-amino-2(1H)-pyrimidinone ;  
40 1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-méthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/-C-méthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-diméthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;

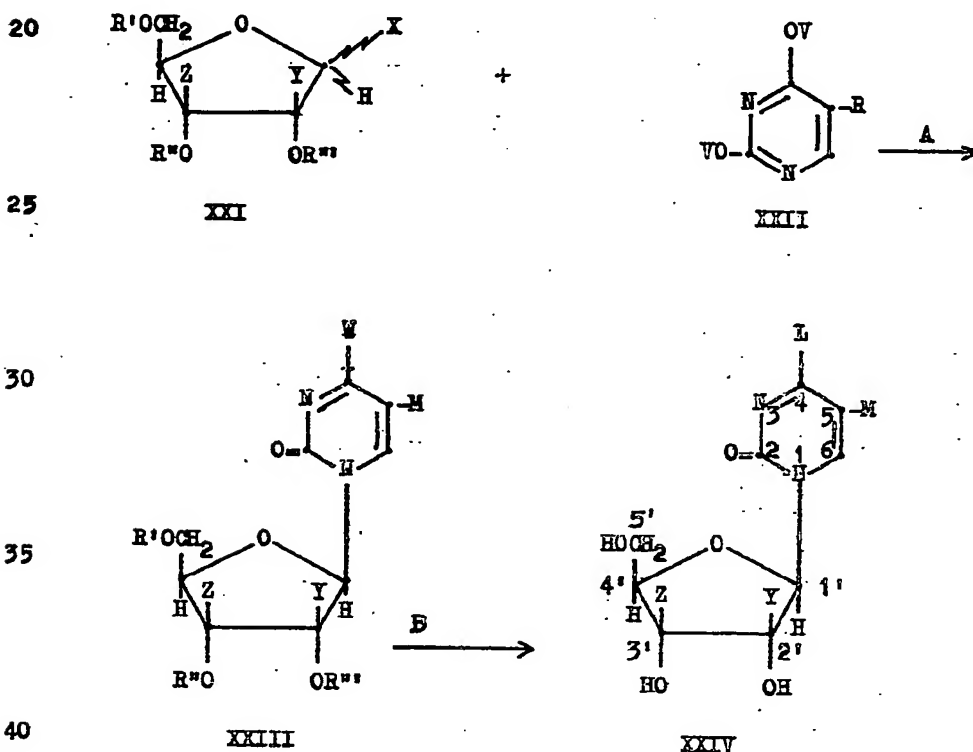
- 1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-propoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-chloro-2(1H)-  
5 pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-trifluorométhyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
10 1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-bromo-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-iodo-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-fluoro-2(1H)-  
15 pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-diméthylamino-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
20 1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-diéthylamino-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4,5-diméthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-chloro-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-fluoro-2(1H)-  
25 pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-méthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-éthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
30 1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-méthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-éthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-méthyl-2(1H)-  
35 pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-5-méthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-éthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
40 1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-éthoxy-5-éthyl-2(1H)-  
pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-bromo-2(1H)-pyrimidinone ;  
1-(2/ou 3/)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-amino-5-fluoro-2(1H)-pyrimidinone ;

- 1-(2/ou 3)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-amino-2(1H)-pyrimidinone ;  
 1-(2/ou 3)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-méthylamino-2(1H)-pyrimidinone ; et  
 5 1-(2/ou 3)-C-éthyl-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-diméthylamino-2(1H)-pyrimidinone.

Les deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  des composés selon l'invention sont préparés par réaction d'une 2,4-dialcoxypyrimidine avec un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-2(ou 3)-O-alkoyl inférieur-D-ribofuranosyl pour  
 10 former une 1-(2,3,5-tri-O-acyl-2/ou 3)-O-alkoyl inférieur-D-ribofuranosyl)-4-alkoxy-2(1H)-pyrimidinone. On fait alors réagir ces composés intermédiaires avec de l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire pour produire des composés (XXIV) dans lesquels L est un groupe amino ou amino substitué.

15 Le produit de réaction de l'opération A peut aussi être hydrolysé dans des conditions acides ou basiques pour produire les composés (XXIV) dans lesquels L est un groupe hydroxy.

La réaction est illustrée par le schéma suivant :





dans lequel :

L et M sont définis comme précédemment ;

X est un halogène en configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  ou une combinaison des deux ;

5 V est un radical alcoyle inférieur ;

W est un groupe alcoxy inférieur et/ou hydroxy; et

R', R'' et R''' sont des groupes acyle.

Comme exemples de groupes acyle on peut citer les radicaux alcanoyles comme acétyle, propionyle ou butyroyle; benzoyle et benzoyle substitué  
10 par des groupes alcoyle ou alcoxy inférieurs, des halogènes ou des groupes nitro. Les solvants peuvent être des alcanols inférieurs.

Plus spécialement, le procédé selon l'invention comporte dans l'opération A la réaction d'un excès d'une 2,4-dialcoxypyrimidine avec un halogénure de 2,3,5-triacyl-2-(ou 3)-C-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl à une température de 5°C environ à 120°C environ, et de préférence entre 25°C environ et 60°C environ, jusqu'à fin de réaction. Dans  
15 cette opération, la réaction est effectuée dans un solvant approprié. Le choix du solvant n'est pas très important du moment qu'il s'agit d'un solvant inerte. Des exemples de solvants sont le chlorure de méthylène, le benzène, le diéthyléther, le dibutyléther, le dioxane,  
20 le cyclohexane, le tétrahydrofurane et analogues. La réaction qui produit les anomères  $\alpha$  et  $\beta$  (XIII) est normalement complète dans un temps allant de quelques heures à plusieurs jours, selon la température de réaction et la réactivité de l'halogénose.

25 Le produit de réaction obtenu dans l'opération A, lorsque W est un alcoxy inférieur, est alors amené à réagir avec de l'ammoniac ou une alcoylamine inférieure comme la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine ou la diméthylamine dans l'opération B dans un solvant approprié à la même température que dans l'opération A; on obtient un  
30 composé XXIV dans lequel L est un amino éventuellement substitué par un radical alcoyle inférieur.

Les nouveaux nucléosides de 2(1H)-pyrimidinose peuvent aussi être obtenus par condensation de l'halo sucre avec un complexe de mercure d'une pyrimidine comportant les substituants appropriés.

35 Pour la préparation de quelques composés selon l'invention, un traitement ultérieur peut être nécessaire. Par exemple, les dérivés 5-halo sont obtenus en halogénant une 1-(2[ou 3]-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone selon des méthodes connues pour halogéner la 1-(D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone. La  
40 1-(2[ou 3]-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl)-5-halo-4-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone obtenue est alors transformée en la 1-(2[ou 3]-alcoyl inférieur-D-ribofuranosyl)-4-hydroxy-5-amino-2(1H)-pyrimidinone correspondante par traitement avec de l'ammoniac ou une amine primaire ou

- secondaire comme décrit précédemment. Par exemple, on obtient la 1-(2-C-méthyl)-D-ribofuranosyl-4-hydroxy-5-amino-2(1H)-pyrimidinone de préférence en bromant la 1-(2-méthyl)-D-ribofuranosyl-4-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone, puis en faisant réagir avec l'ammoniac la 1-(2-méthyl)-D-ribofuranosyl-4-hydroxy-5-bromo-2(1H)-pyrimidinone obtenue.

Les exemples qui suivent illustrent les méthodes de mise en pratique de l'invention, mais il doit être bien entendu qu'ils ne sont nullement limitatifs.

Exemple 1 -

10 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone

Une solution de 5 g (30,8 mmoles) de 2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone dans 100 ml de pyridine sèche est refroidie, agitée et traitée avec 17 ml de chlorure de benzoyle. Le mélange est chauffé à 65-70°C pendant 4 heures puis refroidi et agité tandis qu'on ajoute 20 ml d'eau.

- 15 Après 25 minutes, le mélange est concentré jusqu'à consistance d'un semi-solide épais qu'on dissout dans 100 ml de chloroforme et lave avec trois portions de 50 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, deux portions de 50 ml de bicarbonate de sodium 1 N et deux portions de 50 ml d'eau. La couche chloroformique séchée est concentrée et le résidu est
- 20 cristallisé dans l'éther. Le rendement en 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone est 10,8 g (74 %); P.F. 141-142°C;  $[\alpha]_D^{20}$  -79° (c 1, chloroforme;  $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$  5,57  $\mu$  (lactone), 5,70 et 5,78  $\mu$  (ester)).

- En remplaçant dans le mode opératoire ci-dessus, le chlorure de benzoyle par 24 g de chlorure de p-nitrobenzoyle, on obtient la
- 25 2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone.

En remplaçant le chlorure de benzoyle par 12 ml d'anhydride acétique, on obtient la 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone.

30 Exemple 2 -

5-O-acétyl-3-O-benzoyl-2-O-p-nitrobenzoyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone

Une solution de 5 g (30,8 mmoles) de 2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone sèche dans 100 ml de pyridine sèche est agitée, refroidie à -20°C et traitée avec 2,42 g (30,8 mmoles) de chlorure d'acétyle.

- 35 Après 30 minutes le mélange est chauffé à 0°C et traité avec 4,3 g (30,8 mmoles) de chlorure de benzoyle. Après encore 90 minutes on ajoute 5,7 g (30,8 mmoles) de chlorure de p-nitrobenzoyle et on chauffe le mélange à 65-70°C pendant 4 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu semi-solide est dissous dans
- 40 200 ml de chloroforme et lavé à froid avec trois portions de 50 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, deux portions de 50 ml de bicarbonate de sodium 1 N et deux portions de 50 ml d'eau. La couche chloroformique séchée est concentrée et donne un résidu constitué en majeure partie

par de la 5-O-acétyl-3-O-benzoyl-2-O-p.nitrobenzoyl-D-ribo-  $\gamma$  - lactone qui peut être purifiée par chromatographie sur gel de silice dans des mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle.

Exemple 3 -

- 5 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose et  
3,5-di-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose

A une solution agitée de 30 g (63 mmoles) de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl-D-ribo-  $\gamma$  -lactone dans 125 ml de tétrahydrofurane sec on ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote 175 ml de  
 10 bis(3-méthyl-2-butyl)-borane 1 M. Après 16 heures à 25°C, la solution est refroidie à 0°C et additionnée avec précaution de 26 ml d'eau. Quand le dégagement de gaz a cessé, on chauffe le mélange à reflux pendant 30 minutes. On concentre le mélange et dissout l'huile résiduelle dans 250 ml d'acétone et 75 ml d'eau. La solution est refroidie  
 15 (0° à 5°C) et agitée tandis qu'on ajoute goutte à goutte 33 ml d'eau oxygénée à 30 %, le pH étant maintenu entre 7 et 9 par addition d'hydroxyde de sodium 3N. On décompose l'excès d'eau oxygénée en ajoutant avec précaution 500 mg de platine à 5 % sur charbon. On sépare le catalyseur et extrait le filtrat avec 4 portions de 200 ml de chloroforme. La solution chloroformique est concentrée et donne 42 g d'une  
 20 huile résiduelle. Une chromatographie en couche mince sur gel de silice dans un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle (19:1) montre des zones (développées à la vapeur d'iode) à  $R_f$  0,7 (sous produit), 0,5 (2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose) et 0,4 (3,5-di-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ -et  $\beta$ )-D-ribofuranose, 0,2 et 0,1 (sous-  
 25 produits).

Le résidu chromatographié sur une courte colonne de 650 g de gel de silice (100-200 mesh) dans un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle (99:1). Les fractions contenant des produits de  $R_f$  (tlc)  
 30 0,7, 0,5 et 0,4 sont concentrées en une huile (32 g). Une nouvelle chromatographie de l'huile sur 600 g de silice dans un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (19:1) donne 15 g d'un mélange de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose et de 3,5-di-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose.

35 Par une nouvelle chromatographie de ce mélange sur gel de silice dans un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (19:1), on obtient des fractions dont on isole le 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose. D'autres fractions donnent le 3,5-di-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose pur.

40 La chromatographie des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  du 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl-D-ribofuranose sur de l'alumine lavée à l'acide donne lieu à une transposition en 1,3,5-tri-O-benzoyl-2-O-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose,  $[\alpha]_D + 92^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>). La même transposition se produit, mais dans une moindre mesure, au cours de la chromatographie sur

gel de silice.

Si, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace la 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone par 38 g (63 mmoles) de 2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone, on obtient le 2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose.

En utilisant 18,3 g (63 mmoles) de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone, on obtient le 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose.

Exemple 4 -

10 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose

Un mélange de 15 g (32,2 mmoles) de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose dans 250 ml de pyridine sèche est traité avec 15,2 ml de chlorure de benzoyle. On chauffe le mélange pendant 5 heures à 80°C, le refroidit au bain de glace, ajoute 10 ml d'eau et on agite pendant 30 minutes à 25°C pour décomposer le chlorure de benzoyle n'ayant pas réagi. La majeure partie de la pyridine est éliminée sous pression réduite et le résidu dans 350 ml de chloroforme est extrait avec 3 portions de 80 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, 3 portions de 80 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et 3 portions de 80 ml d'eau. La solution chloroformique est concentrée et le résidu (18 g) est dissous dans 55 ml d'éther et maintenu à 5°C pendant plusieurs heures. Le 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranose qui précipite, 8,25 g (23 %), est séparé par filtration : P.F. 156,5-157,5°C,  $[\alpha]_D^{20} + 68^\circ$  (c 1, chloroforme). Les filtrats réunis donnent par concentration une huile résiduelle (10 g) contenant principalement du 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose et une petite quantité de l'anomère  $\beta$ . Le 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose est obtenu sous forme d'une huile,  $[\alpha]_D^{20} + 67^\circ$  (c 1, chloroforme), par chromatographie de l'huile résiduelle sur gel de silice dans un mélange chloroforme-acétate d'éthyle.

En employant comme matière première le 1,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose, on obtient le même produit.

Si, au lieu du chlorure de benzoyle, on utilise 11 ml d'anhydride acétique, on obtient le 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose.

Si, au lieu du 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose, on utilise dans le mode opératoire ci-dessus 9,3 g (32 mmoles) de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose, on obtient le 2,3,5-tri-O-acétyl-1-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-ribofuranose.

Exemple 5 -

1,2-di-O-p-nitrobenzoyl-3,5-di-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose

- Une solution de 290 mg (0,78 mmoles) de 3,5-di-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose dans 10 ml de pyridine sèche est traitée par 445 mg (2,4 mmoles) de chlorure de p.nitrobenzoyl. On chauffe le mélange pendant 3 heures à 45°C et on le verse dans 20 ml d'une
- 5 solution saturée de bicarbonate de sodium et de la glace. La gomme qui précipite est extraite dans deux portions de 25 ml de chloroforme et la solution chloroformique est lavée avec deux portions de 25 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, deux portions d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et deux portions d'eau. La couche chloroformique
- 10 donne par concentration une huile résiduelle qui cristallise par addition d'éther. Le solide est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole et donne 102 mg (20 %) de 1,2-di-O-p.nitrobenzoyl-3,5-di-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranose, fondant à 207-208°C.

Exemple 6 -

- 15 Méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside

Une solution de 4,66 g (10 mmoles) de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose dans 100 ml de méthanol sec est traitée avec 10 ml d'une solution à 20 % (en poids) d'acide chlorhydrique dans le méthanol sec. On maintient la solution à 25°C pendant

20 4 heures et on la neutralise avec un excès de bicarbonate de sodium, puis on la filtre. Le filtrat donne par concentration une huile résiduelle et on purifie le méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside par chromatographie sur gel de silice dans le chloroforme.

- 25 Si on utilise comme matière première dans le mode opératoire précédent 2,9 g (10 mmoles) de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose, on obtient le méthyl 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside.

- 30 Si on utilise comme matière première dans le mode opératoire précédent 6,0 g (10 mmoles) de 2,3,5-tri-O-p.nitrobenzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose, on obtient le méthyl 2,3,5-tri-O-p.nitrobenzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside.

- 35 Si, au lieu du méthanol, on utilise, dans le processus, de l'éthanol, on obtient l'éthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside correspondant.

Exemple 7 -

Chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle à partir du 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranose

- 40 A une solution d'éther saturée à 0°C avec de l'acide chlorhydrique contenue dans un ballon à fond rond, on ajoute 12 ml de chlorure d'acétyle et 6 g (10 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -ribofuranose. Le ballon est bien bouché et maintenu à 25°C pendant 2,5 heures. Le composé se dissout au cours de la première heure.

Le solvant est éliminé sous pression réduite et 75 ml de toluène sec sont de même distillés du résidu. Le résidu est dissous dans 300 ml d'éther sec et extrait rapidement avec 3 portions de 120 ml de bicarbonate de sodium saturé froid et deux portions de 120 ml d'eau froide. La couche étherée est séchée et concentrée sous pression réduite. Le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyle (5,0 g) est obtenu sous forme d'une huile : chromatographie en couche mince sur alumine dans le benzène-chloroforme (1:1),  $R_f$  0,3;  $\tau_{CDCl_3}^{60 Mc}$  3,13 (singlet, C-1 proton, J<sub>3,4</sub> 7,5 c.p.s.), 5,27 (multiplet, C-4 et C-5 protons), 8,02 p.p.m. (singlet, C-2 méthyl protons).

Exemple 8 -

Chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle à partir du 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose

Une solution de 5,9 g (10 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-furanose dans 105 ml d'acide acétique contenant 5 ml de chlorure d'acétyle est ajoutée dans un ballon à fond rond contenant 260 ml d'éther et 4 ml de chlorure d'acétyle saturé avec de l'acide chlorhydrique à 0°C; le ballon est bien bouché et maintenu à 25°C pendant 48 heures. Les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 ml d'éther et est extrait avec trois portions de 75 ml de bicarbonate de sodium saturé froid et 3 portions de 75 ml d'eau froide. La couche étherée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu (5,8 g) qui consiste en un mélange de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle et de 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose est dissous dans 250 ml d'éther contenant 0,5 ml de chlorure d'acétyle et saturé d'acide chlorhydrique. Après repos pendant 2,5 heures à 25°C, on concentre la solution sous pression réduite. On distille 3 portions de 50 ml de toluène sec du résidu sous pression réduite. Le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle qui reste a les mêmes propriétés que le produit obtenu selon l'exemple 7.

Si on emploie comme matière première 6,1 g (10 mmoles) de 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose dans le mode opératoire ci-dessus, on obtient le chlorure de 2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle.

Si, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace le 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose par une quantité équivalente de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside (comme préparé selon l'exemple 6) ou de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside (comme préparé selon l'exemple 15) on obtient le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-ou 2-C-éthyl)-D-ribofuranosyle.

Exemple 9 -Bromure de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle

- Une solution de 3,9 g (10 mmoles) de 2,3,5-tri-O-acétyl-1-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranose dans 105 ml d'acide acétique contenant 5 ml de bromure d'acétyle est ajoutée à 260 ml d'éther et 4 ml de bromure d'acétyle saturée d'acide bromhydrique à 0°C dans un ballon à fond rond. Le ballon est bien bouché et maintenu à 25°C pendant 48 heures. Les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 50 ml d'éther et on extrait la solution avec 3 portions de 75 ml de bicarbonate de sodium saturé froid et 3 portions d'eau froide. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le mélange est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans un mélange de 250 ml d'éther et de 0,5 ml de bromure d'acétyle saturé d'acide bromhydrique à 0°C. Après repos de 2,5 heures à 25°C la solution est concentrée sous pression réduite. 3 portions de 50 ml de toluène sec sont distillés du résidu sous pression réduite. On obtient un résidu de bromure de 2,3,5-tri-O-acétyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle.

Exemple 10 -Bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle

- Une solution de 1,5 g (2,6 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose dans 7,5 ml d'acide acétique est traitée avec 0,25 ml de bromure d'acétyle et 7,5 ml d'une solution à 32 % (en poids) d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Le mélange est maintenu à 25°C pendant 24 heures. Le mélange est concentré et une portion de toluène sec est distillée sous pression réduite du résidu pour enlever l'excès d'acide bromhydrique et d'acide acétique. Le résidu est dissous dans l'éther sec et lavé rapidement avec du bicarbonate de sodium saturé froid et finalement avec de l'eau froide. Après séchage, la solution étherée est concentrée et on obtient un résidu de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyle.

- Si, au lieu de la matière première utilisée précédemment, on emploie une quantité équivalente de méthyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside (comme préparé dans l'exemple 6) ou de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside (comme préparé dans l'exemple 15), on obtient le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl(ou 2-C-éthyl)- $\beta$ -D-ribofuranosyle.

Exemple 11 -1,3,5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranose

- Une solution de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyle (préparée à partir de 9,2 g de 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranoside) dans 36 ml d'acétone et 1,7 ml d'eau est maintenue à 25°C pendant une heure. La solution est diluée avec 100 ml de chlorure

de méthylène et lavée avec 25 ml d'une solution froide à 10 % de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  anhydre et concentrée sous pression, ce qui donne une huile résiduelle. L'addition d'éther à l'huile provoque la cristallisation et on obtient 3,0 g de 1,3,5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -ribofuranose, fondant à 140-143°C.

Exemple 12 -

Méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-D-ribofuranoside

Une solution de 5 g de 1,3,5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranose dans 1000 ml d'une solution à 1 % d'acide chlorhydrique dans le méthanol est maintenue à 25°C pendant 4 heures. L'acide chlorhydrique est neutralisé avec du carbonate de sodium solide et le mélange est filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu est lavé avec deux portions de 250 ml de chlorure de méthylène. Les extraits chlorométhyléniques sont réunis et concentrés sous pression réduite. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice dans un mélange benzène-acétate d'éthyle (4:1). Après élution de matières premières n'ayant pas réagi, on obtient plusieurs fractions contenant du méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranoside. Le produit est obtenu sous forme d'un solide cristallin par concentration de la solution à sec.

La concentration des fractions de la dernière colonne donne une huile résiduelle contenant principalement du méthyl-3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside.

Exemple 13 -

Méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-2-uloside

Une solution de 12,5 g de métaperiodate de sodium dans 150 ml d'eau est refroidie au bain de glace et ajoutée par portions à une suspension agitée de 1,5 g de dioxyde de ruthénium dans 150 ml de tétrachlorure de carbone refroidie au bain de glace. Environ 20 à 30 minutes après la fin de l'addition, la plus grande partie du dioxyde de ruthénium noir est transformée en une solution de tétraoxyde de ruthénium jaune. La couche de tétrachlorure de carbone est séparée de la couche aqueuse et ajoutée en 15 minutes à une solution agitée de 2,2 g (6 mmoles) de méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside dans 150 ml de tétrachlorure de carbone. Après une heure, le mélange réactionnel, qui contient maintenant un précipité noir de dioxyde de ruthénium, est chauffé à température ordinaire et agité pendant encore 2 heures. La marche de la réaction peut être suivie par chromatographie en couche mince sur gel de silice dans le mélange benzène-acétate d'éthyle (4:1).

Le mélange réactionnel est traité avec 1 ml d'isopropanol dans 5 ml de tétrachlorure de carbone pour décomposer le tétraoxyde de ruthénium n'ayant pas réagi. Le dioxyde de ruthénium noir est éliminé et lavé à l'eau; les filtrats réunis sont lavés avec 10 ml de solution



saturée de bicarbonate de sodium. La couche de tétrachlorure de carbone est concentrée sous pression réduite et on obtient un résidu contenant le méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ -D-pentofuran-2-uloside. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice suivie d'une cristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Exemple 14 -

Méthyl 3,5-di-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside

Une solution d'iodure d'éthyl magnésium est préparée par addition de 3,2 g (21 mmoles) d'iodure d'éthyle dans 50 ml d'éther sec à une suspension agitée de 0,64 g (26,4 mmoles) de tournures de magnésium dans 10 ml d'éther sec. La solution du réactif de Grignard est ajoutée à une solution agitée de 0,98 g (2,64 mmoles) de méthyl 3,5-di-O-benzoyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-2-uloside dans 60 ml d'éther sec à 5°C. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange froid et agité de 80 ml d'éther et 10 g de chlorure d'ammonium dissous dans 120 ml d'eau. La couche aqueuse est séparée et extraite avec 3 portions de 40 ml d'éther. Les couches éthérées sont réunies, lavées avec 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Par concentration de la solution éthérée sous pression réduite, on obtient un résidu contenant le méthyl 3,5-di-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice dans le mélange benzène-acétate d'éthyle (4:1).

Exemple 15 -

Méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside

A 6,1 g (15,3 mmoles) de méthyl 3,5-di-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside dans 50 ml de pyridine sèche (BaO) on ajoute 4,4 g (30,6 mmoles) de chlorure de benzoyle et on chauffe le mélange à 90-100°C pendant 16 heures. Le mélange est refroidi à 25°C, agité avec 5 ml d'eau pendant 30 minutes et ajouté à 250 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et 300 ml de chloroforme. La couche aqueuse est extraite avec 2 portions de 250 ml de chloroforme et les couches chloroformiques réunies sont lavées avec 2 portions de 200 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et 300 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium anhydre, et on la concentre sous pression réduite; l'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice dans le chloroforme. Après élimination du solvant venant de fractions de colonnes antérieures, on obtient le méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl- $\alpha$ -D-furanoside purifié.

Exemple 16 -

2-C-méthyl-D-ribofuranose

Une solution de 2,05 g (4,0 mmoles) de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 6, dans 50 ml de méthanol est traitée avec 5 ml d'hydroxyde de baryum

0,5N dans le méthanol. Après avoir porté au reflux pendant 30 minutes, la solution est concentrée à 10 ml environ et diluée avec 50 ml d'eau. On ajoute 5 ml d'acide sulfurique 0,5N et filtre le sulfate de baryum qui a précipité. Le filtrat est acidifié à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique et évaporé à sec. Le résidu contient du 2-C-méthyl-D-ribofuranose.

En opérant comme ci-dessus, mais en partant de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-D-ribofuranoside comme préparé dans l'exemple 15, le produit obtenu est le 2-C-éthyl-D-ribofuranose.

10 Exemple 17 -

1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-méthyl-D-ribofuranose

On prépare un réactif de Grignard, l'iodure de méthyl magnésium, à partir de 690 mg (28,4 mmoles) de magnésium et 3,85 g (27,5 mmoles) d'iodure de méthyle dans 32 ml d'éther sec et on l'ajoute à une solution agitée de 1,0 g (3,43 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-3-ulose dans 100 ml d'éther sec à 5°C. Après trois heures environ le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 50 g de chlorure d'ammonium, 200 ml d'eau glacée et 200 ml d'éther. On sépare les couches et on extrait la phase aqueuse avec deux portions de 150 ml d'éther. La solution étherée, séchée sur  $MgSO_4$ , est évaporée à sec et le résidu (1,24 g) est cristallisé dans l'éther. On obtient en tout 524 mg de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose.

Si on fait réagir un réactif de Grignard préparé à partir de bromure d'éthyle avec le 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-3-ulose en opérant comme ci-dessus, on obtient le 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose.

Exemple 18 -

Méthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside

30 Une solution de 1,0 g (3,25 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose dans 25 ml d'acide chlorhydrique méthanolique à 3 % est maintenue à 25°C pendant 75 minutes. L'acide chlorhydrique est neutralisé par addition en plusieurs fois de 2,5 g (30 mmoles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est filtré et le solide est lavé au méthanol. Le filtrat et les liqueurs de lavages sont concentrés et le résidu est épuisé avec 3 portions de 50 ml de chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est traitée avec une petite quantité de noir décolorant, filtrée et concentrée. Le résidu est chromatographié sur 20 g de gel de silice. L'élution avec 40 l'acétate d'éthyle-chloroforme (1:9) donne 290 mg de méthyl 5-O-benzoyl-2,3-O-isopropylidène-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranoside brut. Une nouvelle élution avec l'acétate d'éthyle-chloroforme (1:9) donne environ 240 mg d'un mélange de produits. Finalement, une élution avec

l'acétate d'éthyle-chloroforme (1:1) donne 420 mg de méthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside sous forme d'une huile.

En opérant comme ci-dessus, mais en partant de 5-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose, on obtient le

5 méthyl 5-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranoside.

Exemple 19 -

Méthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside

Une solution de 1,1 g (3,25 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose dans 25 ml d'acide chlorhydrique éthanolique est maintenue à 25°C pendant 75 minutes. L'acide

10 chlorhydrique est neutralisé avec du bicarbonate de sodium solide. Le mélange est filtré, le filtrat est concentré et le résidu est extrait au chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est concentrée et l'huile qui reste est chromatographiée sur gel de silice.

15 L'élution avec l'acétate d'éthyle-chloroforme donne l'éthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose sous forme d'une huile.

Exemple 20 -

Méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose

Les 420 mg (1,49 mmoles) de méthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside de l'exemple 18 sont dissous dans 7,5 ml de pyridine

20 sèche et refroidis sur bain de glace. Une solution de 463 mg (3,3 mmoles) de chlorure de benzoyle dans 2,5 ml de chloroforme sec est ajoutée goutte à goutte en agitant. Le mélange réactionnel est maintenu à 25°C pendant 24 heures et on ajoute alors 0,5 ml d'eau. Après

25 30 minutes le mélange est versé sur 30 ml d'eau glacée et extrait avec 3 portions de 30 ml de chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec de l'acide chlorhydrique à 5 % froid jusqu'à ce que les lavages soient acides et finalement avec une solution saturée de chlorure de sodium. La solution chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) est

30 évaporée à sec et on obtient un résidu de méthyl 2,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside.

Une solution de 230 mg (0,595 mmoles) de méthyl 2,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside dans 3 ml de pyridine sèche est traitée avec une solution de 90 mg (0,64 mmoles) de chlorure de

35 benzoyle dans 1 ml de chloroforme sec. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 16 heures, refroidi à 25°C, traité avec 0,5 ml d'eau et chauffé à 40°C. Le mélange refroidi est ajouté à un mélange de glace et d'eau et extrait avec 3 portions de 50 ml de chloroforme. Le chloroforme est lavé avec de l'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à ce que les lavages

40 soient acides, puis avec du bicarbonate de sodium à 10 %. La couche chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) est concentrée et le résidu (370 mg) est chromatographié sur 8 g de gel de silice. On obtient le méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside (280 mg; 95 %).

Si on opère comme ci-dessus, mais en partant du méthyl 5-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranoside de l'exemple 18, on obtient le méthyl 2,5-di-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranoside et le méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranoside.

5 Exemple 21 -

Ethyl 2,3-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside

Une solution de 1 g (3,4 mmoles) d'éthyl 5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 19, dans 20 ml de pyridine sèche est refroidie et traitée avec 1,0 g (10 mmoles) d'anhydride acétique. Le mélange est maintenu à 25°C pendant une heure, chauffé à 100°C pendant 20 heures, refroidi à 25°C et traité avec 1 ml d'eau. Le mélange est ajouté à de l'eau glacée et le produit est extrait avec trois portions de 100 ml de chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec de l'acide chlorhydrique à 10 % pour enlever l'excès de pyridine et finalement lavée jusqu'à neutralité avec du bicarbonate de sodium en solution diluée. La solution chloroformique, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , est concentrée et on obtient un résidu d'éthyl 2,3-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside.

Exemple 22 -

20 Bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle

Une solution de 2 g (4,04 mmoles) de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 20, dans 10 ml d'acide acétique est refroidie au bain de glace; on ajoute 1 ml de bromure d'acétyle, puis 10 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique. Après 15 heures à 0°-5°C, la solution est maintenue à 25°C pendant 35 minutes. Par concentration on obtient une huile résiduelle qui est débarrassée des dernières traces d'acide bromhydrique par distillation avec 3 portions de toluène sec. On obtient le bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle.

30 Exemple 23 -

Bromure de 2,3-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle

Une solution de 1,52 g (4,0 mmoles) d'éthyl 2,3-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside préparé dans l'exemple 21, dans 10 ml d'acide acétique est refroidie au bain de glace. On ajoute 1 ml de bromure d'acétyle, puis 10 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique. On maintient la solution à 25°C pendant 50 minutes et on la concentre; on obtient un résidu de bromure de 2,3-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle. Les dernières traces d'acide bromhydrique et d'acide acétique sont éliminées en distillant trois portions de toluène sec du produit.

40 Exemple 24 -

Chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle

Une solution de 2 g (4,0 mmoles) de méthyl 2,3,5-tri-O-

benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 20, dans 10 ml d'acide acétique est refroidie au bain de glace. On ajoute 1 ml de chlorure d'acétyle, puis 10 ml d'une solution à 20 % (en poids) d'acide chlorhydrique dans l'acide acétique. On laisse reposer pendant 5 48 heures à 25°C et concentre. On distille trois portions de toluène sec du résidu pour enlever les dernières traces d'acide acétique et d'acide chlorhydrique. Il reste du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle.

Exemple 25 -

10 3-C-méthyl-D-ribofuranose

Une solution de 2,0 g (4,0 mmoles) de méthyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 20, dans 50 ml de méthanol est traitée avec 5 ml de méthoxyde de baryum 0,5N. On chauffe à reflux pendant 30 minutes, puis on concentre la 15 solution à 10 ml environ et la dilue avec 50 ml d'eau. On ajoute 5 ml d'acide sulfurique 0,5N et filtre le sulfate de baryum précipité. Le filtrat est acidifié à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique et maintenu à 60°C pendant plusieurs heures. La concentration de la solution aqueuse donne un résidu contenant le 3-C-méthyl-2-ribofuranose.

20 Exemple 26 -

1,2-O-isopropylidène-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-α-D-ribofuranose

Une solution de 1,0 g (3,54 mmoles) de 1,2-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-méthyl-α-D-ribofuranose, comme préparé dans l'exemple 17, dans 12 ml de pyridine sèche est refroidie, agitée et traitée avec 25 une solution de 750 mg (5,3 mmoles) de chlorure de benzoyle dans 2 ml de chloroforme sec. On maintient le mélange à 25°C pendant 72 heures, on y ajoute 0,5 ml d'eau; on agite pendant une heure et verse le mélange dans 75 ml d'eau glacée. On ajoute environ 25 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et extrait le mélange avec du chloroforme; 30 l'extrait chloroformique est lavé au bicarbonate de sodium à 10 % et une solution saturée de chlorure de sodium. La couche chloroformique séchée est concentrée. Le résidu cristallisé dans 1 ml de benzène et 25 ml d'éther de pétrole donne 700 mg de 1,2-O-isopropylidène-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-α-D-ribofuranose.

35 Exemple 27 -

1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose

A un mélange de 130 ml d'acide acétique et 14,4 ml d'anhydride acétique, on ajoute 11,5 g (28 mmoles) de 3,5-di-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthyl-α-D-ribofuranose, comme préparé dans l'exem- 40 ple 26. Au mélange agité, on ajoute goutte à goutte en 45 minutes 7,8 ml d'acide sulfurique concentré. On se sert d'un bain de glace pour maintenir la température à 15-20°C pendant l'addition de l'acide sulfurique. On garde le mélange à température ordinaire pendant 16 heures,

- puis on le verse dans 630 ml d'eau glacée. Le produit est extrait avec deux portions de 120 ml de chloroforme et l'extrait est lavé avec 3 portions de 75 ml de bicarbonate de sodium 1N. La concentration de la solution chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) donne un résidu de 1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose.

Exemple 28 -

1,2-di-O-propionyl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose

- A un mélange de 150 ml d'acide propionique et de 17 ml d'anhydride propionique, on ajoute 11,5 g (28 mmoles) de 3,5-di-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose, comme préparé dans l'exemple 26. Au mélange agité on ajoute goutte à goutte en 45 minutes 7,8 ml d'acide sulfurique concentré. On se sert d'un bain de glace pour maintenir la température du mélange à 15-20°C pendant l'addition de l'acide sulfurique. On maintient la solution à température ordinaire pendant 16 heures et on la verse dans 630 ml d'eau glacée. Le produit est extrait avec 2 portions de 120 ml de chloroforme et l'extrait chloroformique est lavé avec trois portions de 75 ml de bicarbonate de sodium 1N. La concentration de la solution chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) donne un résidu de 1,2-di-O-propionyl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose.

Exemple 29 -

1,2-di-O-butyryl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose

- A un mélange de 160 ml d'acide butyrique et 196 ml d'anhydride butyrique on ajoute 11,5 g (28 mmoles) de 3,5-di-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose, comme préparé dans l'exemple 26. Au mélange agité on ajoute goutte à goutte en 45 minutes 7,8 ml d'acide sulfurique concentré. On se sert d'un bain de glace pour maintenir la température du mélange à 15-20°C pendant l'addition de l'acide sulfurique. On maintient la solution à température ordinaire pendant 16 heures et on la verse dans 630 ml d'eau glacée. Le produit est extrait avec 2 portions de 120 ml de chloroforme et l'extrait chloroformique est lavé avec 3 portions de 75 ml de bicarbonate de sodium 1N. La concentration de la solution chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) donne un résidu de 1,2-di-O-butyryl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranose.

Exemple 30 -

1,2-O-isopropylidène-3,5-di-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranose

- On prépare un réactif de Grignard avec 690 mg (28 mmoles) de magnésium et 3,97 g de bromure d'éthyle dans 45 ml d'éther sec et on l'ajoute à une solution agitée de 1,0 g (3,42 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-érythro-pentofuran-3-ulose dans 100 ml d'éther sec à 5°C. Après 3 heures le produit de réaction est versé dans un mélange de 50 g de chlorure d'ammonium, 200 ml d'eau glacée et 200 ml

d'éther. Les couches sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2 portions de 150 ml d'éther. La solution étherée séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) est concentrée et donne un résidu de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose.

- 5 Une solution de 1,05 g (3,54 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-5-O-benzoyl-3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose dans 12 ml de pyridine sèche est traitée avec 750 mg (5,3 mmoles) de chlorure de benzoyl dans 2 ml de chloroforme sec. On maintient à 25°C pendant 72 heures, ajoute 0,5 ml d'eau, agite pendant 1 heure et verse le mélange dans 75 ml d'eau glacée. On ajoute environ 25 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et on extrait le mélange avec du chloroforme, qu'on lave avec du bicarbonate de sodium à 10 %. La couche chloroformique est concentrée et le 1,2-O-isopropylidène-3,5-di-O-benzoyl-3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose est cristallisé dans le benzène-éther de pétrole.

15 Exemple 31 -

1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzoyl-3-O-éthyl-D-ribofuranose

- A un mélange de 130 ml d'acide acétique et de 14,4 ml d'anhydride acétique on ajoute 11,8 ml (28,8 mmoles) de 1,2-O-isopropylidène-3,5-di-O-benzoyl-3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranose comme préparé dans l'exemple 30. Au mélange agité on ajoute goutte à goutte en 45 minutes 7,8 ml d'acide sulfurique concentré. On se sert d'un bain de glace pour maintenir la température du mélange à 15-20°C pendant l'addition de l'acide sulfurique. On maintient la solution à la température ordinaire pendant 16 heures, puis on la verse dans 630 ml d'eau glacée. Le produit est extrait avec deux portions de 120 ml de chloroforme qu'on lave avec trois portions de 75 ml de bicarbonate de sodium 1N. Par concentration de la solution chloroformique séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), on obtient un résidu de 1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranose.

Exemple 32 -

- 30 Bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle

- Une solution de 2,0 g (4,0 mmoles) de méthyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranoside, comme préparé dans l'exemple 20, dans 10 ml d'acide acétique, est refroidie au bain de glace et on y ajoute 1 ml de bromure d'acétyle, puis 10 ml d'une solution à 33 % d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. La solution est maintenue à 0-5°C pendant 15 minutes, puis à 25°C pendant 35 minutes. La concentration de la solution donne une huile résiduelle qui est débarrassée des dernières traces d'acide bromhydrique et d'acide acétique par distillation de trois portions de toluène et on obtient un résidu de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle.

Exemple 33 -

3-C-éthyl-D-ribofuranose

Une solution de 2,05 g (4,0 mmoles) de méthyl 2,3,5-tri-O-

benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranose, comme préparé dans l'exemple 20, dans 50 ml de méthanol, est traitée avec 5 ml de méthoxyde de baryum 0,5N dans le méthanol. On porte à reflux pendant 30 minutes, puis on concentre la solution jusqu'à 10 ml environ et on la dilue avec 50 ml d'eau. On ajoute 5 ml d'acide sulfurique 0,5N et filtre le précipité de sulfate de baryum. Le filtrat est acidifié à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique et maintenu à 60°C pendant plusieurs heures. La concentration de la solution aqueuse donne un résidu contenant le 3-C-éthyl-D-ribofuranose.

10 Exemple 34 -

1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone et 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil

Une solution de 5,24 g de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle dans 50 ml de toluène sec est ajoutée à une solution de 2,8 g (20 mmoles) de 2,4-diméthoxypyrimidine dans 50 ml de toluène. La solution est portée à reflux pendant 5 jours, après quoi on élimine le solvant sous pression réduite. Le résidu (8,7 g) est dissous dans 200 ml d'éther et lavé avec 3 portions de 50 ml d'acide chlorhydrique froid à 5 %, 2 portions de 50 ml de bicarbonate de sodium saturé froid et finalement avec plusieurs portions de 25 ml d'eau froide.

La solution étherée sèche ( $MgSO_4$  anhydre) est concentrée sous pression réduite et donne 5,35 g d'un sirop visqueux. Le sirop est chromatographié sur 200 g de gel de silice dans benzène-acétate d'éthyle (19:1). Après élution de plusieurs sous-produits, on obtient des fractions contenant le produit désiré  $[R_f 0,2$  par chromatographie en couche mince sur gel de silice dans benzène-acétate d'éthyle (9:1)]. Les solutions sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 1,6 g (50 %) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ;  $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$  (c 1 chloroforme),  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  mμ ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 229 (42,6), 275 (9,1), 280(inf.)(8,3).

Une nouvelle élution de la colonne donne des fractions contenant un second produit. Ce produit est rechromatographié et donne 89 mg de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil; P.F. 202°C (transition à 185°-195°C,  $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$  (c 1 dans  $CDCl_3$ );  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  mμ ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) -255 (15,2), 230 (43,6).

En opérant comme ci-dessus, mais en remplaçant le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle par une quantité équivalente de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-D-ribofuranosyle, de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-D-méthyl-D-ribofuranosyle ou de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle, on obtient les composés 2-C-éthyl, 3-C-méthyl ou 3-C-éthyl correspondants.



Exemple 35 -2'-C-méthyluridine

Une solution de 25 mg. (0,035 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil comme préparé dans l'exem-  
 5 ple 34 est ajoutée à une solution préparée à partir de 1,6 mg (0,07 mg.atome) de sodium et 2 ml de méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes et évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 2 ml d'eau et lavé avec 3 portions de 1 ml d'éther. La concentra-  
 10 tion de la couche aqueuse donne un résidu de 2'-C-méthyluridine.

De même, la 2'-C-éthyluridine, la 3'-C-méthyluridine ou la 3'-C-éthyluridine correspondante est obtenue quand on remplace la matière première utilisée ci-dessus par le 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil, le 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil ou le 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil.  
 15

Exemple 36 -2'-C-méthylcytidineà partir de la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone

Une solution de 1,0 g (1,7 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, comme préparé dans l'exemple 34, dans 14 ml de méthanol saturé d'ammoniac à 0°C, est chauffée en tube scellé à 100°C pendant 17 heures. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est dissous  
 25 dans 30 ml d'eau. Une petite quantité de benzamide est séparée par filtration et le filtrat aqueux est extrait avec 5 portions de 50 ml d'éther. La solution aqueuse est concentrée sous pression réduite à une température inférieure à 40°C et le résidu (0,5 g) est cristallisé dans le méthanol. Une recristallisation dans le méthanol donne 394 mg  
 30 (90 %) de 2'-C-méthylcytidine, fondant à 243-245° (transition entre 140 et 170°C,  $[\alpha]_D^{20} +91^\circ$  (c 1, eau).

De même, on obtient la 2'-C-éthylcytidine, la 3'-C-méthylcytidine ou la 3'-C-éthylcytidine quand au lieu de la matière première utilisée ci-dessus, on emploie la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, ou la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.  
 35

Exemple 37 -2'-C-méthylcytidineà partir de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-acétamidopyrimidine

Du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofurano-

- syle dans 75 ml de xylène sec est ajouté à une suspension de 527 mg (2 mmoles) de N-acétylcytosine mercure dans 75 ml de xylène sec à 100°C. Le mélange est chauffé à reflux et agité pendant 30 minutes. La solution est concentrée à 35 ml, refroidie et traitée avec 175 ml
- 5 d'éther de pétrole, puis de nouveau refroidie au bain de glace. Le solide précipité est séparé, dissous dans 100 ml de chloroforme, puis lavé avec 3 portions de 40 ml de solution d'iodure de potassium à 30 % et 2 portions à 40 ml d'eau. La solution chloroformique est concentrée et le résidu (1,2 g) est chromatographié sur une petite
- 10 colonne de 40 g de gel de silice dans le chloroforme-acétate d'éthyle (1:1). L'éluant est entraîné par chromatographie en couche mince (tlc) sur des plaques de silice dans le chloroforme-acétate d'éthyle (1:1). Plusieurs fractions de tête contiennent deux produits de réaction  $R_f$  (tlc) 0,8 et 0,96. Les fractions qui suivent contiennent un produit
- 15 de réaction montrant une  $R_f$  (tlc) de 0,23. Ces fractions sont réunies et concentrées pour donner 100 g (13 % basé sur le N-acétylcytosine mercure) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-acétamido-2(1H)-pyrimidinone sous forme vitreuse;  $[\alpha]_D^{25} -46^\circ$  (c 0,86, chloroforme),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  mμ ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) : 231 (43,0), 273 inf. (8,0),
- 20 2825 (7,3), 300 (6,1).

- Les premières fractions retirées de la colonne chromatographiée sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le résidu (1,05 g) est alors rechromatographié sur une petite colonne de 40 g de gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (19:1). Plusieurs
- 25 fractions de tête donnent 200 mg de sous-produits divers; on recueille ensuite des fractions contenant 600 mg de produit. En cristallisant deux fois dans le méthanol, on obtient 400 mg (52 %) de 2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyloxy)-4-acétamidopyrimidine fondant à 99-100°C,  $[\alpha]_D^{25} + 30,2^\circ$  (c 1, chloroforme),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  mμ ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) : 230 (49,5), 274 (14,5).
- 30

- Une solution de 100 mg (0,17 mmole) de 2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-acétamidopyrimidine dans 20 ml de xylène sec contenant 180 mg (0,5 mmole) de bromure mercurique est chauffée à reflux pendant 4 heures. La solution xylénique chaude est
- 35 filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite. On ajoute le résidu à 20 ml de chloroforme et on élimine une petite quantité de produit insoluble.

- La solution chloroformique est lavée avec 3 portions de 15 ml de solution d'iodure de potassium à 30 % et trois portions de 15 ml
- 40 d'eau. La concentration de la couche chloroformique donne un résidu vitreux. Le résidu est chromatographié sur une petite colonne de gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (1:1). Après élimination d'un sous-produit, on obtient des fractions contenant le produit désiré,

1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-acétamido-2(1H)-pyrimidinone.

Une solution de 47 mg (0,08 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-acétamidopyrimidine dans 4 ml de méthanol saturé d'ammoniac à 0°C est chauffée en tube scellé à 100°C pendant 17 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissous dans 10 ml d'eau et extrait avec 4 portions de 2 ml de chloroforme. La couche aqueuse est lyophilisée. Le résidu est alors redissous dans 10 ml d'eau et extrait avec 5 portions de 10 ml d'éther. La concentration de la couche aqueuse sous pression réduite donne 17 mg de 2'-C-méthyl-cytidine ayant des propriétés identiques à celles de la 2'-C-méthylcytidine préparée dans l'exemple 36.

De façon analogue, on obtient la 2'-O-éthylcytidine, la 3'-C-méthylcytidine ou la 3'-O-éthylcytidine correspondante lorsque, dans le mode opératoire précédent, on remplace le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-D-ribofuranosyle par des quantités équivalentes de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-D-ribofuranosyle, de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-D-ribofuranosyle ou de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-D-ribofuranosyle.

Exemple 38 -

1-(3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)cytosine [3'-C-méthylcytidine]  
et 1-(3-C-méthyl-α-D-ribofuranosyl)cytosine

Un mélange de 4,08 mmoles de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-α-(et β)-D-ribofuranosyle et de 1,3 g (9,27 mmoles) de 2,4-diméthoxy-2,5-dihydropyrimidine dans 75 ml de chlorure de méthylène est maintenu à température ordinaire pendant 5 jours. Une chromatographie en couche mince sur alumine dans le chloroforme-benzène (3:1) montre des zones (développées à la vapeur d'iode) à  $R_f$  0,2 (anomère α du produit, 0,6 (anomère β du produit), 0,8 (pyrimidine n'ayant pas réagi). Le mélange réactionnel est dilué avec 50 ml de chlorure de méthylène, puis extrait avec 3 portions de 30 ml d'acide chlorhydrique à 5 % froid et 30 ml de bicarbonate de potassium à 5 % froid. La solution chlorométhylénique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. Le résidu (2,53 g) est chromatographié sur 50 g d'alumine (lavée à l'acide), l'élution étant faite d'abord au benzène-chloroforme (4:1), puis au benzène-chloroforme (1:4) et finalement au chloroforme. Des fractions contenant l'anomère β sont réunies et concentrées. Le résidu est cristallisé dans le benzène-éther de pétrole (1:1), ce qui donne un total de 1,08 g (45 %) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone fondant à 84-90°C ;  $[\alpha]_D^{25} -75^\circ$  (c, 1 dans  $CHCl_3$ );  $\lambda_{max}^{MeOH} m\mu$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) - 230 (43,4), 275 (9,4), 280 (8,6). Les fractions de colonne ultérieures contenant

l'anomère  $\alpha$  du produit sont réunies et concentrées. Par cristallisation du résidu (120 mg) on obtient la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone purifiée fondant à 206-209°C;  $[\alpha]_D^{20} -180^\circ$  (c, 0,5 dans  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \text{ m}\mu$  (  $\epsilon \times 10^{-3}$  ) - 229 (38,0), 275 (9,3), 280 (8,6).

Un mélange de 500 mg (0,856 mmoles) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 7,5 ml de méthanol, préalablement saturé d'ammoniac à 0°C, est agité pendant 16 heures à 100°C en tube scellé. Le contenu du tube est concentré et l'huile résiduelle (1,07 g) est dissous dans 50 ml d'eau. Le mélange aqueux est extrait avec 3 portions de 30 ml d'éther pour enlever la benzamide. La solution aqueuse est évaporée à sec et le produit cristallise. Le solide est dissous dans le méthanol, filtré et concentré. Par refroidissement on obtient 201 mg (92 %) de 3'-C-méthylcytidine fondant à 235-238°C;  $[\alpha]_D^{20} +4^\circ$  (c, 0,5 dans  $\text{H}_2\text{O}$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} \text{ m}\mu$  (  $\epsilon \times 10^{-3}$  ) - pH 1 - 212,5 (10,6), 279 (12,9) - pH 7 - 232,5 (8,1), 271 (8,9) - pH 13 - 230 (8,2), 271 (8,9).

De façon analogue on obtient les 3'-C-éthylcytidine, 2'-C-méthylcytidine et 2'-C-éthylcytidine correspondantes lorsqu'au lieu du bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-ribofuranosyle on utilise comme produit de départ le dérivé 3-C-éthyl, 2-C-méthyl ou 2-C-éthyl approprié.

Un mélange de 50 mg (0,085 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone et 3 ml de méthanol, préalablement saturé d'ammoniac à 0°C, est agité pendant 16 heures à 100°C en tube scellé. Le contenu du tube est évaporé à sec et le résidu (50 mg) est dissous dans 4 ml d'eau. La solution aqueuse est extraite avec trois portions de 3 ml d'éther. La couche aqueuse est filtrée jusqu'à obtention d'un résidu solide. Par cristallisation du résidu dans 2,5 ml de méthanol, on obtient environ 20 mg de 1-(3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-cytosine fondant à 250-258°C.

De façon analogue on obtient les 1-(2-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)cytosine, 1-(2-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)cytosine et 1-(3-C-éthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)cytosine correspondantes lorsque, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone par une quantité équivalente du dérivé 2-C-méthyl, 2-C-éthyl ou 3-C-éthyl approprié.

#### Exemple 39 -

1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone

Une solution de 4,8 g (9,7 mmoles) de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl dans 18 ml de toluène sec est ajoutée à 3,5 g (22,2 mmoles) de 2,4-diméthoxy-5-fluoropyrimidine et

- le mélange est chauffé à reflux pendant 96 heures. La solution toluénique est concentrée et le résidu est dissous dans 100 ml d'éther puis extrait avec 3 portions de 50 ml d'acide chlorhydrique 4N, 3 portions de 50 ml de bicarbonate de sodium saturé et finalement avec de l'eau.
- 5 La solution étherée est concentrée et le résidu (6,2 g) est chromatographié sur 150 g de gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (19:1). Après élution de plusieurs sous-produits ( $R_f$  0,8, 0,7, 0,6, 0,5 et 0,39 - chromatographie en couche mince sur gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (19:1), on obtient des fractions contenant
- 10 un total de 3,9 g de produit ( $R_f$  0,23 tlc). Par cristallisation dans 5 ml de benzène et 50 ml d'éther, on obtient 3,2 g (55 %) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone fondant à 157-159°C ;  $[\alpha]_D^{20}$  -14°,  $[\alpha]_{478}^{20}$  -14° (c 1, chloroforme) ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ), 229 (49,4), 277 (8,9), 283 (9,0), 293 inf. (6,4).

Analyse :

Calculé pour  $C_{32}H_{27}N_2O_9$  : C 63,79 ; H 4,52 ; F 3,15 ; N 4,65

Trouvé : C 63,91 ; H 4,34 ; F 2,80 ; N 4,35.

- En employant le même mode opératoire, mais en remplaçant la
- 20 2,4-diméthoxy-5-fluoropyrimidine par une quantité équivalente de 2,4-diméthoxy-5-trifluorométhylpyrimidine ou de 2,4-diméthoxy-5-méthylpyrimidine, on obtient respectivement la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-trifluorométhyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.
- 25

Exemple 40 -

5-fluoro-1-(2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-cytosine  $\left[ \text{5-fluoro-2'-C-méthylcytidine} \right]$

- Une solution de 80 mg (0,13 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-
- 30 2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 7 ml de méthanol, saturé d'ammoniac à 0°C, est chauffée à 100°C en tube scellé pendant 18 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissous dans 10 ml d'eau puis
- 35 extrait avec 3 portions de 5 ml d'éther. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite et le résidu, cristallisé dans 0,2 ml de méthanol plus 0,01 ml d'éther, donne 24 mg (67 %) de 5-fluoro-2'-C-méthylcytidine fondant à 247-249°C ;  $R_f$  0,78 -tlc sur cellulose dans l'eau ;  $[\phi]_{400}^{20} + 1.200^\circ$ ,  $[\phi]_{302}^{20} + 15.700^\circ$  (pk),  $[\phi]_{281}^{20}$ ,  $[\phi]_{255}^{20} - 18.700^\circ$  (tr),  $[\phi]_{242}^{20} - 16.300^\circ$  (pk),  $[\phi]_{233}^{20} - 17.700^\circ$  (tr),
- 40  $[\phi]_{219}^{20}$  ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  m $\mu$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) : pH 1 - 214 (9,7), 292 (11,1) - pH 7 - 2,3 (8,9, 238 (7,7), 282,5 (8,0) - pH 13 - 237 (7,7), 283 (8,1).

## Analyse :

Calculé pour  $C_{10}H_{14}FN_3O_5$  : C 43,63 ; H 5,13 ; N 15,27

Trouvé : C 43,38 ; H 5,25 ; N 14,98.

- On obtient la 5-trifluorométhyl-2'-C-méthylcytidine  
 5 correspondante lorsqu'on emploie une quantité équivalente de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-trifluorométhyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone au lieu de la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.

Exemple 41 -

- 10 5-fluoro-1-(2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil-5-fluoro-2'-C-méthyluridine

- Une suspension de 602,5 mg (1,0 mmoles) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 20 ml de méthanol est traitée avec 160 mg (4,0 mmoles) d'hydroxyde de sodium et 2 ml d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant 45 minutes et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 20 ml d'eau et on ajoute de petites portions de résine Dowex 50 × 4 (H+) jusqu'à ce que le pH de la solution soit de 4,0. La résine et l'acide benzoïque précipité  
 15 sont éliminés et lavés à fond à l'eau. Les filtrats réunis sont extraits avec 6 portions de 25 ml d'éther. La couche aqueuse est concentrée sous pression réduite et le résidu (300 mg) dans 5 ml de méthanol est traité avec 1 ml d'éther. Le solide précipité est séparé et le filtrat est concentré à 0,3 ml et maintenu à 5°C pendant 18 heures. Le solide (107 mg, fondant à 196-205°C) obtenu, recristallisé dans 0,5 ml de méthanol et 0,5 ml d'éther, donne 74 mg (27 %) de 5-fluoro-2'-C-méthyluridine fondant à 205-207°C.

Exemple 42 -5-bromo-2'-méthyluridine

- 30 Une solution de 45,6 mg (0,2 mmoles) de 2'-méthyluridine dans 0,4 ml d'eau est additionnée goutte à goutte d'une solution de brome dans l'eau jusqu'à persistance d'une coloration jaune pâle. On souffle de l'azote à travers la solution pour enlever l'excès de brome et on lyophilise la solution. La 1-(2-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-  
 35 hydroxy-5,6-dibromo-2(1,5,6-H)pyrimidine résiduelle est dissoute dans 1,5 ml d'éthanol. La solution est portée à reflux et de l'acide bromhydrique se dégage. Il se forme un maximum d'absorption dans l'ultra-violet à 282 m pendant la période de chauffage. La solution est concentrée sous pression réduite, l'huile résiduelle est dissoute dans  
 40 l'eau et lavée avec 2 portions de 1 ml d'éther. La couche aqueuse est évaporée à sec. Le produit est dissous dans 2 ml d'eau et traité avec 30 mg de noir décolorant. Après séparation du noir, la solution aqueuse incolore est concentrée à sec. Le méthanol est éliminé du résidu (53,5g)

sous pression réduite à plusieurs reprises pour éliminer les dernières traces d'eau. Par trituration du résidu avec de l'éther on obtient la 5-bromo-2'-méthyluridine.

- En opérant comme précédemment, mais en partant de 2'-éthyl-,  
 5 3'-méthyl- ou 3'-éthyluridine, on obtient la 2'-éthyl-, 3'-méthyl-  
 ou 3'-éthyl-5-bromo-uridine.

Exemple 43 -

2'-C-méthyl-5-méthylaminouridine

- Une solution de 3,9 g (12 mmoles) de 5-bromo-3'-C-méthyl-  
 10 uridine dans 40 ml de méthylamine liquide anhydre est chauffée à 80°C  
 en tube scellé pendant 18 heures. L'amine est évaporée et le résidu est  
 dissous dans l'eau et ajouté à une colonne de 400 ml de Dowex 50W x 4  
 (H+). La colonne est lavée à fond avec de l'eau distillée pour enlever  
 des produits neutres absorbant l'ultra-violet et le produit est élué  
 15 avec de l'hydroxyde d'ammonium 0,5N. Par concentration de l'éluant on  
 obtient un résidu de 2'-C-méthyl-5-méthylaminouridine.

- Si, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace la 5-  
 bromo-2'-C-méthyluridine par la 5-bromo-2'-C-éthyluridine, la  
 5-bromo-3'-C-méthyluridine ou la 5-bromo-3'-C-éthyluridine, on obtient  
 20 la 2'-C-éthyl-5-méthylamino-uridine, la 3'-C-méthyl-5-méthylamino-  
 uridine ou la 3'-C-éthyl-5-méthylamino-uridine.

- Si, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace la méthyl-  
 amine par l'éthylamine, la diméthylamine ou du méthanol saturé à 0°C  
 avec de l'ammoniac, on obtient la 2'-C-méthyl-5-éthylamino-uridine,  
 25 la 2'-C-méthyl-5-diméthylamino-uridine ou la 2'-C-méthyl-5-amino-  
 uridine.

Exemple 44 -

2'-C-méthyl-5-trifluorométhyluridine

- Une solution de 1 g de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-  
 30 D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone comme  
 préparée dans l'exemple 39, dans 50 ml de méthanol contenant 1 ml d'aci-  
 de chlorhydrique concentré est maintenu à 25°C pendant plusieurs jours.  
 La solution est concentrée à sec et on obtient un résidu contenant la  
 2'-C-méthyl-5-trifluorométhyluridine.

- En remplaçant la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-  
 ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone utilisée  
 ci-dessus par la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-  
 4-méthoxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone, la 1-(2,3,5-tri-O-  
 benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-4-méthoxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-  
 40 pyrimidinone ou la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-  
 4-méthoxy-5-trifluorométhyl-2(1H)-pyrimidinone, on obtient la 3'-C-  
 méthyl-5-trifluorométhyluridine, la 2'-C-éthyl-5-trifluorométhyl-  
 uridine ou la 3'-C-éthyl-5-trifluorométhyluridine.

## Exemple 45 -

1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone

- Une solution de 4,8 g (9,7 mmoles) de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle dans 18 ml de toluène sec est ajoutée à 3,5 g (22,2 mmoles) de 2,4-diméthoxy-5-fluoropyrimidine et le mélange est chauffé à reflux pendant 96 heures. La solution toluénique est concentrée et le résidu est dissous dans 100 ml d'éther et extrait avec 3 portions de 50 ml d'acide chlorhydrique 4N et 3 portions de 50 ml de bicarbonate de sodium saturé et finalement avec de l'eau. La solution étherée est concentrée et le résidu (6,2 g) est chromatographié sur 150 g de gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (19:1). Après élution de plusieurs sous-produits ( $R_f$  0,8, 0,7, 0,6, 0,5 et 0,39 - chromatographie en couche mince sur gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle, 19:1), on obtient des fractions contenant au total 3,9 g de produit ( $R_f$  0,23-tlc). Par cristallisation dans 5 ml de benzène et 50 ml d'éther, on obtient 3,2 g (55 %) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone fondant à 157-159°C ;  $[\alpha]_D^{20}$  -14°,  $[\alpha]_{578}^{20}$  -14° (c 1, chloroforme) ;  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  mμ ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ), 229 (49,4), 277 (8,9), 283 (9,0), 293 infl. (6,4).

Analyse :

Calculé pour  $C_{32}H_{27}FNO_9$  : C 63,79 ; H 4,52 ; F 3,15 ; N 4,65

Trouvé : C 63,91 ; H 4,34 ; F 2,80 ; N 4,35.

- Si on remplace le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle utilisé ci-dessus par le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle ou le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyle, on obtient respectivement la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.

## Exemple 46 -

5-fluoro-1-(2-O-méthyl-β-D-ribofuranosyl)cytosine  $[\text{5-fluoro-2'-C-méthylcytidine}]$ 

- Une solution de 80 mg (0,13 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 7 ml de méthanol saturé d'ammoniac à 0°C est chauffée en tube scellé à 100°C pendant 18 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissous dans 10 ml d'eau, puis extrait avec 3 portions de 5 ml d'éther. La phase aqueuse est concentrée sous



pression réduite et le résidu après cristallisation dans 0,2 ml de méthanol plus 0,01 ml d'éther donne 24 mg (67 %) de 5-fluoro-2'-C-méthylcytidine fondant à 247-249°C ;  $R_f$  0,78 - chromatographie en couche mince sur cellulose dans l'eau ;  $[\alpha]_{400}^{20} +1200^\circ$ ,  $[\alpha]_{302}^{20}$

- 5  $+15.700^\circ$  (pk),  $[\alpha]_{281}^{20} 0^\circ$ ,  $[\alpha]_{255}^{20} -18.700^\circ$  (tr),  $[\alpha]_{242}^{20} -16.300^\circ$  (pk),  $[\alpha]_{233}^{20} -17.700^\circ$  (tr),  $[\alpha]_{219}^{20} 0^\circ$  ;  
 $\lambda_{H_2O}^{max} m\mu$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) : pH 1 - 214 (9,7), 292 (11,1) - pH 7 - 213 (8,9), 238 (7,7), 282,5 (8,0) - pH 13 - 237 (7,7), 283 (8,1).

Analyse :

- 10 Calculé pour  $C_{10}H_{14}FN_3O_5$  : C 43,63 ; H 5,13 ; N 15,27  
 Trouvé : C 43,38 ; H 5,25 ; N 14,98.

- Si, dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone par une quantité équivalente de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, on obtient respectivement la 5-fluoro-2'-C-éthylcytidine, la 5-fluoro-3'-C-méthylcytidine ou la 5-fluoro-3'-C-éthylcytidine.

Exemple 47 -

5-fluoro-1-(2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil-5-fluoro-2'-C-méthyluridine

- Une suspension de 602,5 mg (1,0 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 20 ml de méthanol est traitée avec 160 mg (4,0 mmol) d'hydroxyde de sodium et 2 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 45 minutes et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 20 ml d'eau et on ajoute de petites quantités de résine Dowex 50 x 4(H+) jusqu'à ce que le pH de la solution soit 4,0. La résine et l'acide benzoïque précipité sont séparés et lavés à fond à l'eau. Les filtrats réunis sont extraits avec 6 portions de 25 ml d'éther. La couche aqueuse est concentrée sous pression réduite et le résidu (300 mg) dans 5 ml de méthanol est traité avec 1 ml d'éther. Le solide précipité est séparé, le filtrat est concentré à 0,3 ml et on le maintient à 5°C pendant 18 heures. Le solide obtenu (107 mg, fondant à 196-205°C) donne, par recristallisation dans 0,5 ml de méthanol et 0,5 ml d'éther, 74 mg (27 %) de 5-fluoro-2'-C-méthyluridine, fondant à 205-207°C.

- 40 Si, dans le mode opératoire ci-dessus, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone est remplacée par une quantité équivalente de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-

pyrimidinone, de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, ou de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, on obtient respectivement la 5-fluoro-2'-C-éthyluridine, la 5-fluoro-3'-C-méthyluridine ou la 5-fluoro-3'-éthyluridine.

Exemple 48 -

1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone

Une solution de 4,8 g (9,7 mmoles) de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle dans 18 ml de toluène sec est ajoutée à 3,5 g (22 mmoles) de 2,4-diméthoxy-5-méthyl-pyrimidine et le mélange est chauffé à reflux pendant 96 heures. La solution toluénique est concentrée, le résidu est alors dissous dans 100 ml d'éther, extrait avec trois portions de 50 ml d'acide chlorhydrique 4N et trois portions de 50 ml de bicarbonate de sodium saturé et finalement avec de l'eau. La solution étherée est concentrée et le résidu est chromatographié sur 150 g de gel de silice dans le benzène-acétate d'éthyle (19:1). Après élution de plusieurs sous-produits, on obtient des fractions contenant le produit. Une cristallisation dans le benzène et l'éther donne la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.

Si, dans le mode opératoire ci-dessus, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle est remplacé par le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyle, le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle ou le chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyle, on obtient respectivement la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone.

Exemple 49 -

5-méthyl-1-(2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)uracil / 5-méthyl-2'-C-méthyluridine /

Une suspension de 602,5 mg (1,0 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 20 ml de méthanol est traitée avec 160 mg (4,0 mmoles) d'hydroxyde de sodium et 2 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 45 minutes et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 20 ml d'eau et on ajoute de petites portions de résine Dowex 50  $\frac{1}{4}$  4 (H+) jusqu'à ce que le pH soit de 4,0.

La résine et l'acide benzoïque précipité sont séparés et lavés à l'eau à fond; les filtrats réunis sont extraits avec six portions de 25 ml d'éther. La couche aqueuse est concentrée sous pression réduite et le résidu dans le méthanol est traité avec de l'éther. Le solide

5 précipité est séparé; le filtrat est concentré et on obtient un résidu solide contenant la 5-méthyl-2'-C-méthyluridine.

Si, dans le mode opératoire ci-dessus, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone est remplacée par une quantité équivalente de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, on obtient respectivement la 5-méthyl-2'-C-éthyluridine, la 5-méthyl-

15 3'-C-méthyluridine ou la 5-méthyl-3'-C-éthyl uridine.

Exemple 50 -

5-méthyl-1-(2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)cytosine / 5-méthyl-2'-C-méthylcytidine.

Une solution de 80 mg (0,13 mmole) de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone dans 7 ml de méthanol saturé d'ammoniac à 0°C est chauffée à 100°C en tube scellé pendant 18 heures. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans 10 ml d'eau et extrait avec trois portions de 5 ml d'éther. La phase aqueuse est

20 concentrée sous pression réduite; le résidu, recristallisé dans le méthanol et l'éther, donne la 5-méthyl-2'-C-méthylcytidine.

Si, dans le mode opératoire ci-dessus, la 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone est remplacée par une quantité équivalente de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone ou de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-3-C-éthyl-β-D-ribofuranosyl)-5-méthyl-4-méthoxy-2(1H)-pyrimidinone, on obtient respectivement la 5-méthyl-2'-C-éthylcytidine, la 5-méthyl-

30 3'-C-méthylcytidine ou la 5-méthyl-3'-C-éthylcytidine.

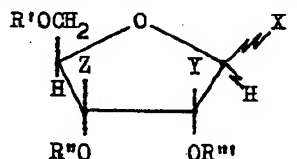
35

R É S U M É

L'invention concerne notamment :

1°/ Un procédé de préparation d'un composé de formule

5



10

dans laquelle

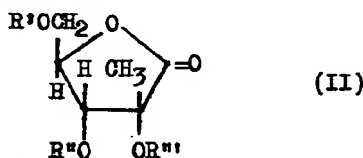
R', R'' et R''', identiques ou différents, sont des groupes acyle choisis parmi les groupes alcanoyle inférieurs, benzoyle ou benzoyle substitués ;

X est du chlore ou du brome ;

15 Y est un radical méthyle et Z est de l'hydrogène ,  
procédé dans lequel

(A) on acyle un composé de formule

20

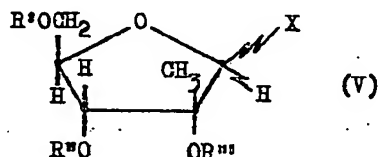


25

dans lequel R', R'' et R''' sont de l'hydrogène, pour obtenir un composé dans lequel R', R'' et R''' représentent des groupes acyle identiques ou différents choisis parmi les groupes alcanoyle, benzoyle ou benzoyle substitués,

(B) on réduit le produit obtenu dans l'opération (A) avec un dialcylborane dans un solvant anhydre à une température de 0° à 25°C pour obtenir un composé de formule

30



35

dans laquelle X est un groupe hydroxy et R', R'' et R''' sont comme définis précédemment ;

(C) on acyle le produit de l'opération (B) pour obtenir un produit de formule (V) dans laquelle R', R'' et R''' sont des groupes acyle identiques ou différents choisis parmi les groupes alcanoyle inférieurs, benzoyle, ou benzoyle substi-

40

tués, et

- (D) on traite le produit de l'opération (C) avec un halogène-acide à une température comprise entre 0° et 25°C.

2°/ Un procédé de préparation des composés selon 1°/, dans lesquels R', R'' et R''' sont des groupes acyle identiques ou différents choisis parmi les groupes alcanoyls inférieurs, benzoyls ou benzoyls substitués ;

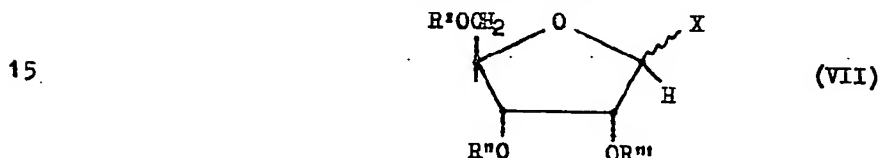
X est du chlore ou du brome ;

Y est un radical alcoyle inférieur ; et

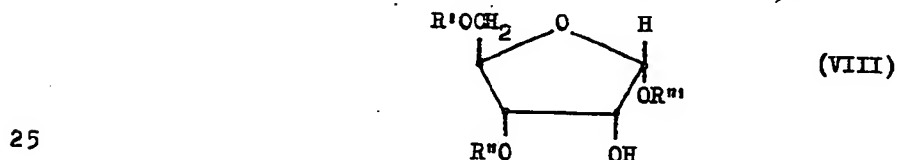
10 Z est de l'hydrogène,

procédé dans lequel

- (A) on traite un composé de formule



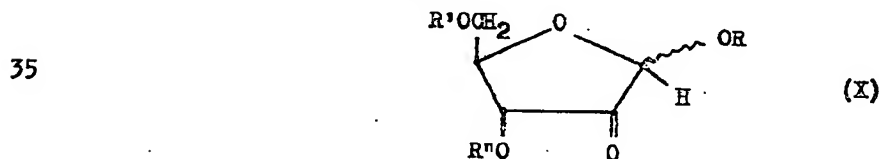
20 avec une solution aqueuse d'acétone à une température comprise entre 5° et 50°C pour obtenir un composé de formule



dans laquelle R', R'' et R''' sont définis comme précédemment ;

- (B) on traite le produit de l'opération (A) avec une solution acide d'un alcool à une température comprise entre 5° et 50°C pour obtenir le produit de formule (VIII) dans laquelle R''' est un radical alcoyle inférieur ;

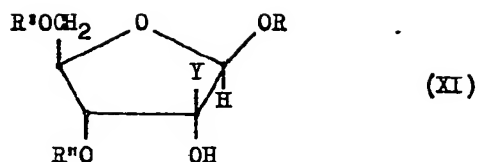
- 30 (C) on oxyde le produit de l'opération (B) pour obtenir un produit de formule



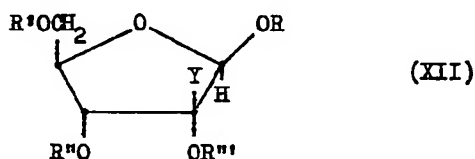
40 dans laquelle R est un radical alcoyle inférieur et R' et R'' sont définis comme précédemment ;

- (D) on traite le produit de l'opération (C) en solution étherée avec un halogénure d'alcoyl magnésium pour obtenir un alcoyl 3,5-di-O-acyl-2-C-alcoyl inférieur-α-D-ribofuranoside

de formule



- dans laquelle R, R', R'' et Y sont définis comme précédemment;  
 (E) on acyle le produit de l'opération (D) pour obtenir l'alcoyl  
 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-alcoyl inférieur- $\alpha$ -D-ribofuranoside  
 correspondant ayant la formule



- dans laquelle R, R', R'' et R''', et Y sont définis comme  
 précédemment; et  
 (F) on traite une solution acétique du produit de l'opération  
 (E) avec un halogénacide.

3°/ Un procédé de préparation des composés selon 1°/ dans  
 lesquels :

R', R'' et R''' sont des radicaux acyle identiques ou différents choisis  
 parmi les groupes alcanoyls inférieurs, benzoyls et benzoyls  
 substitués ;

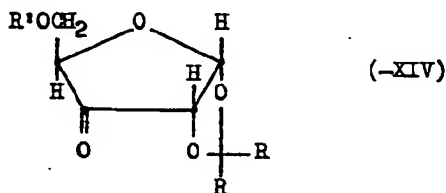
X est du chlore ou du brome ;

Y est de l'hydrogène ; et

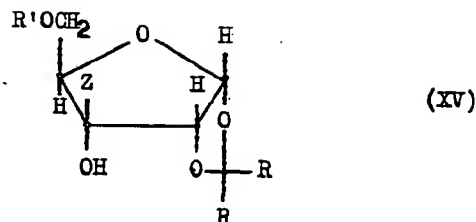
Z est un radical alcoyle inférieur,

procédé dans lequel

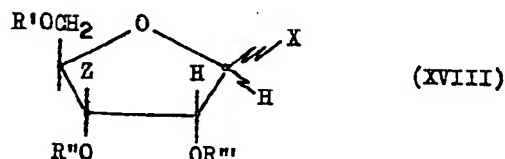
- (A) on traite un composé de formule



dans laquelle R est un radical alcoyle inférieur et R' est  
 défini comme précédemment avec un halogénure d'alcoyl (infé-  
 rieur) magnésium pour former un composé de formule

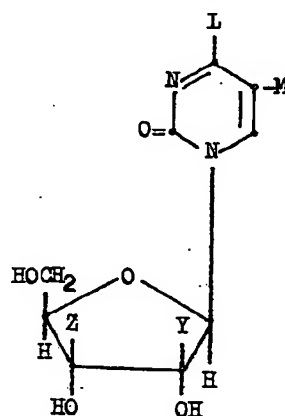


dans laquelle R, R' et Z sont définis comme précédemment; et  
(B) on transforme ledit composé (X) en le composé suivant



- (1) quand X est un hydroxy ou un halogène, par alcoololyse acide du groupe 1,2-isopropylidène pour obtenir des groupes 1-alcoxy-2-hydroxy, acylation en position 2,3 et remplacement par un halogène du groupe 1-alcoxy en position 1; ou
- (2) quand X est un groupe acyle, défini comme précédemment, acylation dans des conditions basiques en position 3; hydrolyse avec un acide fort du groupe 1,2-isopropylidène pour le remplacer par des groupes hydroxy en 1 et 2, puis acylation des groupes hydroxy en 1 et 2.

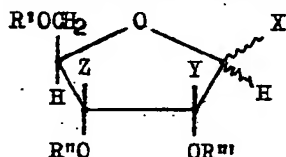
4°/ Un procédé de préparation d'un composé de formule :



dans laquelle L et M, identiques ou différents, sont des groupes alcoxy inférieurs, hydroxy, amino ou amino substitué par des alcoyle inférieurs, et en outre M peut aussi être de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène ou un groupe alcoyle inférieur halogéné,

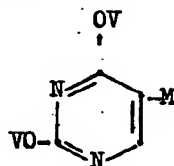
notamment trifluorométhyle et Y et Z sont chacun de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, sous réserve que lorsque Y est de l'hydrogène, Z est un radical alcoyle et que lorsque Y est un alcoyle inférieur, Z est de l'hydrogène,

5 procédé dans lequel on fait réagir un composé de formule



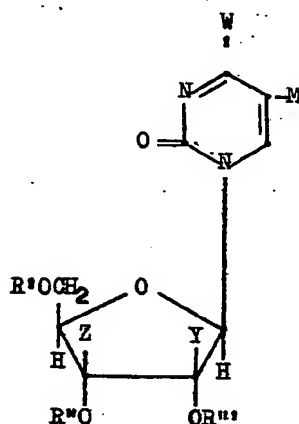
10

dans laquelle R', R'' et R''' sont des groupes acyle identiques ou différents et X est un halogène, avec un composé de formule



15

20 dans laquelle V est un radical alcoyle et M est défini comme précédemment pour former un composé intermédiaire de formule



25

30

35 dans laquelle R', R'', R''', M, Z et Y sont définis comme précédemment et W est un groupe alcoxy inférieur ou OH et ce dernier composé est soumis

- a. à une solvolysé basique lorsque W est un groupe hydroxy ; ou
- b. à une aminolysé lorsque W est un groupe alcoxy.

40 5°/ Un procédé selon 4°/ dans lequel l'opération finale est une aminolysé et les agents d'aminolysé peuvent être l'ammoniac, une alcoylamine inférieure ou une dialcoylamine inférieure.